

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA DELLA
SENESCENZA XXIV CICLO

La microangiopatia diabetica nel paziente anziano

INDICE

| | |
|---|-----------|
| <u>Premessa.....</u> | <u>1</u> |
| <u>Fisiopatologia della Microangiopatia Diabetica.....</u> | <u>4</u> |
| - <u>Anatomia del Microcircolo.....</u> | <u>4</u> |
| - <u>Fisiologia del Microcircolo.....</u> | <u>11</u> |
| - <u>Fisiologia dell'endotelio e disfunzione endoteliale.....</u> | <u>17</u> |
| - <u>Patogenesi della Microangiopatia Diabetica.....</u> | <u>24</u> |
| <u>Aspetti Clinico-diagnostici della Microangiopatia Diabetica.....</u> | <u>44</u> |
| - <u>Retinopatia Diabetica</u> | <u>45</u> |
| - <u>Nefropatia Diabetica.....</u> | <u>50</u> |
| - <u>Dermopatia Diabetica.....</u> | <u>57</u> |
| - <u>Microangiopatia Coronarica</u> | <u>60</u> |
| <u>Terapia.....</u> | <u>72</u> |
| <u>Casistica Clinica.....</u> | <u>78</u> |
| <u>Considerazioni Conclusive.....</u> | <u>93</u> |
| <u>Bibliografia.....</u> | <u>96</u> |

PREMESSA

I progressi ottenuti in questi ultimi anni nella terapia e nella gestione del *Diabete Mellito* hanno di fatto consentito una più lunga sopravvivenza dei pazienti diabetici e quindi una maggiore incidenza di complicanze degenerativo-croniche, che certamente dipendono dalla durata, ma anche dalla gravità della malattia.

L'aumento della vita media della popolazione e le possibilità odierne di pervenire ad una diagnosi conclamata di malattia diabetica, anche nei casi in cui per motivo di adattamento fisiopatologico, la malattia, pur presente, rimane occulta, hanno consentito un significativo incremento di nuovi casi, e una diagnosi più precoce e quindi la possibilità di monitorarne le complicanze.

Infine un altro dato importante deriva dalla esplosione pandemica della Sindrome Metabolica, che in tutto il mondo ormai si rende sempre più evidente, legata com'è alla urbanizzazione e alla meccanizzazione adesso ovunque diffuse e che sono diventate fattori di slatentizzazione di questa malattia, in quanto hanno diminuito e quasi azzerato le più dure ma più sane abitudini all'attività fisica di intere popolazioni.

Per tutti questi motivi, per l'acquisizione di nuove metodiche di diagnosi in tema di diabete mellito e di sindrome metabolica in particolare, nonché per il migliorato supporto farmacologico che oggi consente un cospicuo allungamento della durata della vita media dei pazienti diabetici e vasculopatici, si è considerevolmente incrementato il numero di soggetti con microangiopatia e con altre complicanze

croniche, permettendo così uno studio più accurato e una conoscenza clinica più dettagliata di questa malattia, e anche un approccio terapeutico più congruo.

Le complicanze degenerativo-croniche del diabete sono rappresentate essenzialmente da *macroangiopatia*, *microangiopatia* e *neuropatia*: tra esse la microangiopatia è sicuramente la più subdola, supportando tutte quelle alterazioni anatomiche e funzionali che sono alla base del danno d'organo e che si concretizzano poi clinicamente in un numero elevato di condizioni morbose piuttosto importanti, come infarto acuto del miocardio, cardiopatia ischemica cronica, insufficienza cardiaca, ictus cerebrale, insufficienza renale cronica, cecità da retinopatia, demenze vascolari ecc.

Abbiamo voluto pertanto rivedere i dati della letteratura, a cominciare dall'anatomia dei vasi capillari, e partendo dal ruolo fisiologico e fisiopatologico di tutti i costituenti anatomici dei capillari, dalla membrana basale all'endotelio, fino al coinvolgimento di periciti e macrofagi e al danno interstiziale.

Apportiamo anche una nostra casistica clinica, modesta ma peculiare, da cui emerge emblematicamente tutta la complessità della microangiopatia diabetica, patologia dalle molteplici sfaccettature cliniche e dalle variegate compromissioni d'organo.

Dai dati della letteratura emergono nuove opportunità diagnostiche, come ad esempio la *CAPILLAROSCOPIA* e l'*OCT (tomografia ottica a radiazione coerente)* in campo oculistico, ma anche una rivalutazione di parametri acquisiti con metodi strumentali classici, come ad esempio l'*ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONALE*, da cui possono scaturire risposte dettagliate che il medico può specificamente richiedere al cardiologo sulla base di dati clinici evidenti, come ad esempio valutare l'alterazione del rapporto E/A quando si sospetti l'insufficienza diastolica.

Si evidenziano così anche quadri clinici di nuova interpretazione, come appunto l'insufficienza cardiaca diastolica secondaria alla microangiopatia coronarica, anche in assenza di macroangiopatia, e al conseguente danno interstiziale del cuore.

L'altro dato importante che emerge dalla letteratura riguarda l'importanza del controllo metabolico, che deve essere il più possibile adeguato e continuo, onde evitare sia i picchi iperglicemici che quelli ipoglicemici, entrambi assai deleteri per il microcircolo: a tal fine sono essenziali la *dieta*, sempre attenta e misurata, l'*attività fisica*, moderata ma costante, e la *terapia farmacologica*, se necessaria, e comunque ben monitorizzata.

È evidente che un corretto approccio alla malattia diabetica rimane comunque la strategia migliore per evitare le complicanze croniche, o per renderle meno gravi e drammatiche, o comunque per differirle nel tempo.

La conoscenza della fisiopatologia della microangiopatia è comunque di fondamentale importanza non solo per i diabetologi e gli internisti, ma anche per i medici di medicina generale e i medici di base, affinché possano, in quanto educatori sanitari, ben indottrinare i pazienti diabetici all'approccio più corretto verso la malattia e le sue complicanze degenerativo-croniche.

FISIOPATOLOGIA DELLA MICROANGIOPATIA DIABETICA

- *Anatomia del Microcircolo*

Il microcircolo è costituito da numerosi piccoli vasi, con pareti sottili, parzialmente permeabili, che permettono il passaggio di alcuni componenti del sangue ai tessuti e viceversa.

Il sangue proveniente dal letto arteriolare viene distribuito ad arteriole terminali (diametro di 30-100 μ) e a meta-arteriole (circa 20 μ di diametro) che hanno una lunghezza di pochi millimetri e costituiscono canali di scorrimento preferenziale fra arteriole terminali e venule.

Sia dalle arteriole terminali che dalle meta-arteriole originano numerosi vasi capillari (da 10 a 100). I capillari sono i più piccoli vasi del sistema circolatorio, si presentano come sottili canali di dimensioni microscopiche, con pareti sottili e diametro variabile fra 5 e 10 μ .

Il calibro dei vasi capillari varia da organo ad organo: quelli più esili (5-7 μ m) si trovano nel polmone, nella retina, nei muscoli striati, nella sostanza grigia del sistema nervoso centrale, mentre quelli più grossi (12- 20 μ m) si trovano nelle ghiandole e nel midollo osseo.

In generale presentano lungo il loro decorso un calibro pressoché costante, che tuttavia può variare nel contesto dello stesso organo in rapporto con i diversi momenti funzionali; anche la conformazione dei capillari può variare: infatti i sinusoidi, presenti nel fegato, nella milza, nei linfonodi e in alcune ghiandole

endocrine, presentano forma ellissoidale e per ciò consentono un flusso lento, indispensabile per l'ottimale funzione degli organi ai quali appartengono.

I capillari comunicano ampiamente fra loro dando origine ad una complessa rete di connessioni, chiamate *reti o anse o reti ansiformi*, che presentano diversa morfologia e densità nei vari tessuti in rapporto all'entità degli scambi metabolici che vi hanno luogo.

È proprio grazie a questa complessa rete che il sangue passa dal versante arterioso a quello venoso, i capillari infatti rappresentano la più frequente modalità di scambio fra arterie e vene, inoltre il sopraindicato peculiare sistema di ramificazione e le ampie anastomosi rendono il circolo capillare la sede elettiva di scambio fra il letto vascolare ed i tessuti, con una superficie di scambio pari a circa 100m², infatti attraverso le sottili pareti dei capillari si effettuano gli scambi gassosi fra il sangue e i tessuti e precisamente l'ossigeno passa dal sangue ai tessuti e l'anidride carbonica diffonde in direzione opposta.

Allo stesso modo vari costituenti, nutritizi e non, passano dal sangue ai tessuti e viceversa.

Nella porzione prossimale dei capillari sono presenti delle strutture sfinteriche formate da una o due cellule muscolari lisce, dette *sfinteri precapillari*, che regolano, a seconda del loro grado di contrazione l'entità del flusso ematico.

Dai capillari originano le *venule postcapillari* (diametro 20-30μ), l'ultimo segmento del microcircolo è rappresentato infine dalle *venule collettrici* (o muscolari) che sono in grado, tramite la loro vasodilatazione o vasocostrizione, di controllare il flusso in uscita dalla rete capillare.[1]

I vasi che costituiscono il microcircolo da un punto di vista prettamente funzionale possono essere distinti in:

- *vasi di resistenza*, sono le arteriole e i capillari: le resistenze arteriolarie determinano il flusso totale in un organo o in un tessuto, mentre gli sfinteri precapillari hanno un ruolo cruciale nel controllo della sua distribuzione, infatti tramite la contrazione ed il rilasciamento degli sfinteri cambia il numero di capillari aperti e quindi l'area totale di scambio fra sangue e tessuti.
- *vasi di scambio*, sono i capillari e le venule non muscolari : le caratteristiche di scambio sono garantite da un lato dall'elevato rapporto fra superficie totale e volume e dall'altro dalla struttura della parete capillare, costituita da uno strato di cellule endoteliali poggiato su una lamina basale.
- *vasi di capacità*, sono le piccole vene che, in caso di necessità, avendo un'elevata distensibilità, possono accogliere abbondanti quantità di sangue.
- *vasi di shunt*, sostituiscono i vasi di scambio in alcuni distretti corporei: li troviamo ad esempio nella cute, nel tessuto sottocutaneo delle mani, dei piedi e delle orecchie. [1] [2]

A seconda delle esigenze funzionali, della tipologia e delle modifiche del flusso ematico, o di particolari situazioni fisiopatologiche locali, con intervento di citochine e di altre sostanze specifiche, come il VEGF, il circolo arteriolare e capillare può moltiplicarsi (tipica è la neo-angiogenesi del circolo coronarico nel cuore da atleta[3] o quella del circolo retinico nella retinopatia diabetica ecc.), oppure quando il flusso del sangue è fortemente ridotto, si può verificare diminuzione e scomparsa di

capillari funzionalmente attivi, fino ad una significativa rarefazione, nota come *desertificazione*.

In entrambe le circostanze, le ricadute funzionali positive o negative sono ben intuibili.

La parete dei capillari è costituita da un unico strato di cellule poligonali, appiattite con il loro asse maggiore disposto secondo la direzione del flusso sanguigno, gli *endotelioцитi*, che poggiano su una lamina basale (o membrana basale), di struttura glicoproteica, che presenta al microscopio elettronico tre lamine o strati: la *lamina rara interna*, la *lamina densa* e la *lamina rara esterna*, costituite da collagene di tipo IV, alcune glicoproteine, laminina, fibronectina, proteoglicani.

La membrana basale, grazie ad un continuo scorrimento delle sue lamine, partecipa con l'endotelio del microcircolo a regolare la permeabilità, cioè il passaggio di sostanze e cellule dal compartimento circolante a quello interstiziale e viceversa.

Le glicoproteine costituenti la membrana basale sono prodotte dalle stesse cellule endoteliali, ma anche dai *periciti*, cellule appiattite dotate di sottili prolungamenti, orientate secondo la lunghezza del vaso, che si trovano all'esterno dei vasi capillari.

I vasi capillari del microcircolo emopoietico non sono forniti di membrana basale[4] probabilmente per favorire il passaggio delle cellule ematiche mature dal midollo al circolo: per lo stesso motivo le giunzioni tra gli endotelioцитi sono *gap-junction*. [5]

I periciti non sono presenti con la stessa concentrazione nei vari distretti corporei, esplicano funzioni di sostegno e di riparazione di eventuali lesioni vascolari, possiedono attività contrattile e fagocitica, per di più svolgono un importante ruolo fisiologopatologico che si traduce in numerose condizioni morbose nella collagenizzazione dell'interstizio e nella fibrosi interstiziale di vari organi.

Nel fegato, ad esempio, i periciti sono numerosi e vengono denominati *cellule stellate*, cellule simili a mio-fibroblasti il cui loro ruolo fisiopatologico nella genesi della fibrosi interstiziale, dell'ipertensione portale e della cirrosi è ampiamente noto[6]; nel rene vengono chiamati *cellule del mesangio*; nell'encefalo, pur essendo presenti, vengono annoverati tra le cellule della microglia[7]; nel cuore sono denominati *cellule di Rouget*. [8]

Attorno alla lamina basale, si trovano anche le *cellule reticolari o reticolo-endoteliali*, macrofagi piuttosto rari lungo i capillari, ma più numerosi in alcuni distretti corporei, come milza e fegato, dove vengono denominate cellule di Kupfer. Infine ancora più esternamente alla membrana basale è possibile riscontrare uno strato di spessore variabile costituito da sottili fasci di collagene e fibroblasti, facenti parte del connettivo tissutale.

L'endotelio vasale deve essere inteso come un tessuto che pur avendo aspetti morfologici funzionali comuni ed omogenei, assume funzioni e caratteristiche specifiche del tipo di vaso (arterioso, venoso o capillare) o del singolo distretto alla cui costituzione prende parte.

In questa stregua, le differenze più rimarchevoli risiedono sul diverso tipo di giunzione che connota l'adesività omotropa fra endotelioцити.

Da un punto di vista morfologico è possibile infatti distinguere quattro diversi tipi di endotelio:

- ENDOTELIO CONTINUO (“capillari di tipo muscolare”): si riscontra nella cute, nel polmone e nel muscolo (scheletrico, liscio e cardiaco). Le cellule endoteliali presentano uno spessore di 0.1- 0.2 μ , si presentano estremamente ravvicinate le une alle altre, tenute da giunzioni strette in modo da formare un

rivestimento continuo, che poggia su una lamina basale, anch'essa continua, costituita da una fitta trama di fibre collagene, nel mezzo della quale è possibile riscontrare i periciti.

- ENDOTELIO FENESTRATO (“capillari di tipo viscerale”): lo troviamo nel rene, nell'intestino tenue, nel pancreas, nella mucosa gastrointestinale e in alcune ghiandole endocrine. Le cellule endoteliali sono molto sottili (0.05μ) e presentano le porzioni periferiche interrotte da pori o discontinuità circolari del diametro di 50-60 nm dette *fenestrature*, che sono di norma chiuse da sottili diaframmi citoplasmatici, ad eccezione di quelle dei capillari dei glomeruli renali che sono sempre aperte. I capillari fenestrati hanno permeabilità all'acqua e ai soluti superiore a quella dei capillari continui e una scarsa permeabilità alle proteine plasmatiche.

Anche nei capillari fenestrati al di sotto dello strato endoteliale è presente una lamina basale continua con sottili fasci di collagene e all'esterno periciti che si affondano con i loro prolungamenti nella lamina basale stessa.

- ENDOTELIO DISCONTINUO: lo troviamo nel fegato, nella milza e nel midollo osseo. Fra le cellule è possibile riscontrare delle vere e proprie feritoie tra cellula e cellula che attraversano la membrana basale (*gap*), attraverso questi fori del diametro di circa 1μ passano facilmente le proteine plasmatiche e le molecole di grosse dimensioni.
- ENDOTELIO A GIUNZIONI STRETTE: lo troviamo nel sistema nervoso centrale, nella retina e nel timo. Le cellule endoteliali sono spesse, mancano di fenestrature e sono cementate le une alle altre per mezzo di giunzioni strette (*tight junctions*) che limitano fortemente la permeabilità. Le suddette caratteristiche

strutturali rendono questo endotelio una efficace barriera a permeabilità estremamente ridotta, classico esempio ne sono i capillari dei vasi cerebrali, che formano la struttura fondamentale della “barriera emato-encefalica”. [9]
[10]

L’acqua e le molecole non liposolubili come il glucosio e gli aminoacidi attraversano la membrana solo per mezzo di *carriers* specifici. [11]

Un’altra tipologia particolare di capillari è rappresentata dai *sinusoidi*, vasi dalla morfologia peculiare, indispensabile per soddisfare le esigenze anatomico-funzionali di alcuni organi.

Si tratta infatti di capillari dal lume ampio, irregolare, di calibro non uniforme e a pareti molto sottili, che riscontriamo nel fegato, nella milza e nel midollo osseo, ma anche in alcune ghiandole endocrine.

I sinusoidi si anastomizzano ampiamente fra loro e presentano un decorso tortuoso dal momento che si adattano strettamente alla disposizione degli elementi parenchimali degli organi nei quali decorrono, e sono caratterizzati, come detto in precedenza, da un flusso ematico lento.

L’endotelio, in questo caso, oltre che da comuni elementi endoteliali, può essere costituito anche da cellule di forma irregolare, stellata o fusata, con proprietà granulopessiche e fagocitiche: si tratta di istiociti a sede endoteliale.

Possiamo distinguere due tipi di sinusoidi:

- *sinusoidi discontinui*, tipici del fegato, le cui cellule endoteliali sono separate da ampi spazi e mancano della membrana basale, quindi sono a diretto contatto con le fibre collagene.

- *sinusoidi fenestrati*, tipici delle ghiandole endocrine, le cui cellule endoteliali presentano pori chiusi da diaframmi e poggiano su una lamina basale continua.

[1] [2]

- ***Fisiologia del Microcircolo***

Il circolo capillare costituisce la zona di scambio tra letto vascolare e tessuti: la maggior parte degli scambi avviene nell'estesa *rete capillare*, che si presenta in tutti gli organi e tessuti (tranne che nel tessuto cartilagineo e nel cristallino).

L'endotelio svolge un ruolo fondamentale nella funzione di scambio, è proprio a livello endoteliale che i gas respiratori (O₂ e CO₂), l'acqua, le sostanze nutritive e i prodotti del metabolismo raggiungono la loro destinazione finale tramite i processi di diffusione e filtrazione.

Per l'appunto gli scambi fra plasma e tessuti attraverso la parete capillare possono avvenire sia per diffusione che per filtrazione.

Mediante la *diffusione*, il passaggio di sostanze attraverso la parete capillare avviene in virtù del gradiente di concentrazione: la sostanza diffonde nel senso del gradiente di concentrazione (questa modalità è utilizzata ad esempio da O₂, CO₂, acqua ed elettroliti).

Mediante la *filtrazione*, il passaggio attraverso la parete è causato dalla differenza di pressione idrostatica e riguarda acqua e soluti (ad esempio glomeruli renali).

È importante sottolineare che la velocità di diffusione, come del resto quella di filtrazione, dipende anche dall'area della superficie di scambio, cioè dal numero di

capillari pervi, e dalla permeabilità delle pareti capillari, determinata dalle loro caratteristiche strutturali in relazione ad un particolare soluto, dalla tipologia delle giunzioni tra gli endotelociti, e dalla mobilità strutturale della membrana basale resa possibile, in condizioni fisiologiche, dall'interazione continua e variabile (elasticità) tra le fibrille glicoproteiche e i proteoglicani, che attraverso lo scorrimento molecolare reciproco, conferiscono a questa struttura un'enorme plasticità funzionale.

Un'altra modalità di trasporto trans-capillare di sostanze è quella legata a *carriers* specifici, ad esempio l'insulina entra negli endotelociti attraverso un recettore insulinico, non solo per consentire a queste cellule la fruizione di glucosio attraverso l'attivazione dei GLUT-4, ma anche per consentire la diffusione dell'ormone nell'interstizio e nei tessuti insulino-dipendenti, quali il muscolo striato e l'adipe.[12]

Parimenti il glucosio entra nelle cellule per gradiente di concentrazione attraverso molecole trasportatrici sodio-dipendenti (SGLUT-1), e sodio-indipendenti (GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-5 ecc), mentre il GLUT-4 interviene prevalentemente nei capillari dei tessuti insulino-dipendenti e comunque per attivazione del recettore insulinico da parte dell'insulina[13][4], inoltre il GLUT-1 sembra anche responsabile del flusso di glucosio in uscita dall'endotelio.

Anche gli aminoacidi hanno negli endotelociti particolari carriers di trasporto, dipendenti anche dal potenziale elettrico della membrana citoplasmatica, che "attira" gli aminoacidi anionici: particolare importanza hanno l'arginina, che deve poter entrare negli endotelociti per fornire a dette cellule la sostanza chimica di base da utilizzare per la sintesi di NO (*ossido nitrico*), fondamentale per la vasodilatazione endotelio-mediata[15], e la cistina, che viene utilizzata dagli endotelociti ma anche

dalle cellule tissutali per la sintesi di *glutathione ridotto* e quindi per la difesa antiossidante; l'eccesso di omocisteina, che interferisce con il passaggio e con l'utilizzazione della cistina, crea il presupposto per un maggiore danno endoteliale e cellulare da ROS (radicali liberi dell'Ossigeno) a causa della minore captazione e utilizzazione della cistina per la sintesi di glutathione ridotto. [16]

Le macromolecole, come le proteine e l'albumina e le lipoproteine e gli ormoni passano solitamente attraverso i pori e le gap-junction oppure attraverso un trasporto trans-endoteliale ad elevata specificità. [17][18]

Tra le molteplici funzioni svolte dall'endotelio, i fenomeni di trasporto assumono un'importanza peculiare, dal momento che l'endotelio, di fatto, costituisce una barriera permeabile posta fra due distinti compartimenti dell'organismo: quello intravascolare e quello interstiziale.

La *permeabilità* della parete vasale può essere definita come il grado in cui la parete capillare permette il passaggio di molecole.

La parete in questo caso si comporta come una barriera passiva, e le caratteristiche che ne determinano il transito sono la liposolubilità, la grandezza e la forma delle molecole e infine, non meno importante, la carica elettrica.

Le molecole liposolubili passano attraverso tutta la superficie endoteliale, mentre quelle non liposolubili (idrosolubili) devono passare attraverso canali acquosi (*pori*), posti all'interno o tra le cellule.

In conseguenza di ciò le molecole idrosolubili dispongono di una superficie di diffusione molto inferiore all'area totale della membrana capillare.

Inoltre poiché i pori di dimensioni molto ampie sono relativamente pochi, nelle membrane l'area di diffusione di grosse molecole non liposolubili è inferiore a quella

delle molecole piccole: e pertanto anche la loro permeabilità capillare è notevolmente più bassa.

In generale è possibile che acqua ed elettroliti vengono scambiati rapidamente fra sangue e tessuti e viceversa, mentre le grosse molecole transitano in modo molto più lento: così le proteine plasmatiche impiegano varie ore a passare nel liquido interstiziale (ad esempio tutta l'albumina del plasma di peso molecolare 65KDa passa in 24 ore), ciò permette loro di esercitare una pressione oncotica, detta anche colloidosmotica, che è misurabile.

Le molecole liposolubili, come O_2 e CO_2 , hanno un'area di diffusione che è approssimativamente uguale alla superficie totale dell'endotelio.

La permeabilità non è uniforme in tutto il letto capillare, ma varia da tessuto a tessuto proprio perché l'estensione delle fenestrature e lo sviluppo della membrana basale variano enormemente nei singoli organi.[19]

Secondo l'*ipotesi di Starling*, i principali fattori che regolano il movimento di liquidi tra il compartimento vascolare e gli spazi interstiziali sono le forze opposte esercitate dalla pressione idrostatica esistente all'interno del capillare e dalla pressione colloidosmotica del plasma, esercitata dalle proteine plasmatiche.[20]

Più precisamente la pressione idrostatica intravasale favorirebbe la fuoriuscita di liquido dall'estremità arteriolare della microcircolazione, mentre la pressione colloidosmotica concorrerebbe nel favorire il suo richiamo nel vaso (*riassorbimento*) nell'estremità venulare.

In conseguenza di ciò si verificherà fuoriuscita di liquido dal capillare tutte le volte che la pressione idrostatica sarà superiore alla pressione colloidosmotica, e viceversa

il liquido verrà richiamato nel vaso quando la pressione colloidosmotica supererà quella idrostatica.

In condizioni normali, al capo arteriolare del capillare la pressione idrostatica supera di 2-12 mmHg quella colloidosmotica: per cui liquido *esce* dai capillari, formando il liquido interstiziale.

Al lato venulare la pressione colloidosmotica supera di 5-15 mmHg quella idrostatica: perciò il liquido interstiziale *rientra* nel capillare.

Dai concetti sopra enunciati si evince che fisiologicamente la fuoriuscita di liquidi dall'estremità arteriolare del capillare è pressoché bilanciata dal loro rientro all'estremità venulare, e solo una piccola quantità di liquido viene drenata dai vasi linfatici: tutto ciò, in condizioni normali, impedisce l'edema.

Il passaggio dalla filtrazione al riassorbimento è però graduale: man mano che il sangue si sposta lungo il capillare i liquidi si accumulano nel compartimento extravasale e la pressione idrostatica progressivamente si riduce, finché cessa la filtrazione; l'aumentata pressione idrostatica tissutale e la pressione colloidosmotica plasmatica alla fine raggiungono un nuovo equilibrio e inizia il riassorbimento di liquidi dallo spazio interstiziale al lume vasale, vista la prevalenza dell'effetto della pressione colloidosmotica, che è massima al capo venulare.

Affinché avvengano scambi trans-capillari normali è necessario che la pressione capillare venga mantenuta ad un livello tale da permettere l'equilibrio fra filtrazione e riassorbimento, in modo che il volume plasmatico e quello del liquido interstiziale restino praticamente costanti e gli scambi di sostanze nutritive e di cataboliti possano compiersi a velocità normale.

Tutte le volte che la filtrazione supera l'assorbimento il volume plasmatico si riduce, mentre aumenta quello del liquido interstiziale, e avremo l'instaurarsi di edema, ovvero l'accumulo di quantità abnormi di liquidi negli spazi interstiziali tissutali, e di conseguenza è più lenta la diffusione delle sostanze.

Viceversa, quando l'assorbimento supera la filtrazione, il volume plasmatico aumenta mentre si riduce quello del liquido interstiziale e i tessuti vanno incontro a *disidratazione*.**[19][2]**

Nella fisiologia del microcircolo assume infine grande importanza la tipologia del flusso: a livello dei capillari è infatti possibile distinguere due varietà di flusso, pulsante e lento o oscillatorio, in base al distretto corporeo considerato e di conseguenza alle caratteristiche funzionali a cui quel distretto è preposto.

Il flusso pulsante, sostenuto da arteriole caratterizzate dalla presenza di numerose cellule muscolari lisce nella loro tonaca media, lo riscontriamo nel microcircolo coronarico e muscolare, cioè in quei distretti corporei la cui irrorazione viene influenzata dai fenomeni di contrazione e rilasciamento muscolare.

Il flusso è lento invece in alcuni organi, o apparati, come il fegato o il tratto gastroenterico, che necessitano di questa tipologia di irrorazione per necessità fisiologiche, per adempiere cioè le loro funzioni.

- *Fisiologia dell'endotelio e disfunzione endoteliale*

L'endotelio è la struttura che riveste la superficie interna di cuore, arterie, capillari e vene, è formato da un unico strato di cellule poligonali, nucleate, appiattite con il loro asse maggiore disposto secondo la direzione del flusso sanguigno.

A differenza dell'endotelio dei grossi vasi, l'endotelio che riveste la superficie luminale dei capillari può assumere diverse morfologie a seconda della sede dell'organismo, distinguiamo infatti i tipi sinusoidi, fenestrato, continuo o continuo con giunzioni serrate.

I sinusoidi sono tipici del fegato, della milza e del midollo osseo; nel rene e nelle ghiandole endocrine troviamo un endotelio fenestrato; l'endotelio di tipo continuo è presente a livello del muscolo e del tessuto adiposo, mentre il cervello e la retina sono dotati di un endotelio con giunzioni strette.

L'endotelio è separato dalla tunica media per mezzo della membrana basale, un sottile strato di sostanza amorfa e apparentemente ininterrotta, formata da materiale secreto dalle cellule endoteliali (CE) stesse che vi aderiscono tenacemente.

La membrana basale è costituita da tre lamine: la lamina rara interna, la lamina densa e la lamina rara esterna, tali strutture sono formate da collagene di tipo IV, alcune glicoproteine, come laminina e fibronectina, e da proteoglicani.

L'endotelio vasale però non va inteso solo come una struttura statica, esso è infatti un sistema estremamente complesso e dinamico, un vero e proprio "*organo endocrino diffuso*", capace sia di rispondere a molteplici stimoli, tramite un ampio patrimonio di recettori, che di produrre una serie di sostanze capaci di controllare vari meccanismi fisiologici. Le cellule endoteliali sono infatti attivamente coinvolte nella

regolazione del tono vascolare e della permeabilità vasale, nel controllo dell'emostasi e della fibrinolisi, nonché nella modulazione dei processi flogistici, ed infine anche nella neoangiogenesi, quando necessaria.

Il tono vascolare nel macrocircolo è regolato da numerose sostanze vasoattive di origine endoteliale: l'endotelio sintetizza l'enzima ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*), che converte l'Angiotensina I in Angiotensina II (AT II), uno dei più potenti vasocostrittori sistemici.

Nel microcircolo, invece, le cellule endoteliali modulano la pressione e il tono vasale distrettuale attraverso il rilascio di sostanze con effetto locale come l' endotelina-1 (ET-1) e il trombossano (TXA) che sono entrambi vasocostrittori; vasodilatatori sono invece la prostaciclina (PGE₂) e l'ossido nitrico (NO); quest'ultimo attivo non solo nel micro- ma anche nel macrocircolo. L'ET-1 e l'NO in particolare sono coinvolti anche nella regolazione "locale" della pressione sanguigna, e ovviamente insieme ai mediatori sopra menzionati (è nota l'esistenza di un sistema renina-angiotensina tissutale che media le azioni "locali" dell'AT II) possiedono uno specifico, importante compito nel mantenimento della "competenza", ossia della vasodilatazione e vasocostrizione endotelio-mediata, secondo le esigenze funzionali del momento[21][22][23], nonché nelle diverse condizioni fisiopatologiche.[24][25] [26][27][28]

Da recenti ricerche, si è evinto che anche l'*insulina* partecipa alla regolazione del tono vasale, l'ormone produrrebbe infatti una "fisiologica" riduzione dell'ipertono del microcircolo, comportandosi quindi da vasodilatatore; quest'effetto dell'insulina sul microcircolo è particolarmente utile in condizioni di iperglicemia: infatti durante un picco iperglicemico, l'eccesso di glucosio si ripercuote sugli endotelioцити (*effetto*

gluco-tossico) e innesca una loro eccessiva contrazione (mediata dai filamenti di actina presenti all'interno delle cellule endoteliali), si ha di conseguenza una vasocostrizione dei capillari, accompagnata però da un allargamento delle giunzioni inter-endoteliali, e questo si traduce, in ultima analisi, in una momentanea alterata permeabilità vasale.[29]

Il ripristino della normoglicemia, indotto dall'insulina, e la fruizione stessa di insulina da parte degli endotelioцити (che sono cellule insulino-dipendenti) rimuove la contrazione determinando così vasodilatazione.

L'insulina regola inoltre il trasporto di glucosio negli endotelioцити dei vasi che irrorano i tessuti sensibili all'azione dell'ormone: è stato ampiamente dimostrato infatti come, in seguito a stimolo insulinico, aumenti sul versante luminale dell'endotelio sia la quota dei GLUT-4, i carriers che trasportano il glucosio dal lume vasale all'interno degli endotelioцити, che il numero dei GLUT-1, i trasportatori che veicolano il glucosio all'esterno, verso le cellule dei tessuti.[11] L'insulina pertanto favorisce sia l'ingresso di glucosio all'interno gli endotelioцити, che la sua fuoriscita dal versante interstiziale, e libera così gli endotelioцити dal glucosio in eccesso, prevenendone un dannoso sovraccarico.[11][13][14][30][31][32][33][34]

Nel macrocircolo infine l'insulina, potenziando come l'AT II la iperplasia dei miociti, ispessisce la tunica media, con effetto vasocostrittore e di rimodellamento del rapporto media/lume.[35][36][37][38][39][40]

Come il tono vascolare anche la permeabilità vasale viene finemente regolata, innanzitutto dal tono stesso dei microcircolo e dai sopramenzionati mediatori (ET-1, NO, AT II), che di fatto modificano di volta in volta le dimensioni e la permissività

alla permeabilità delle giunzioni tra un endotelio-cita e l'altro, e infine dalle rispettive pressioni idrostatica e colloidosmotica, come detto in precedenza. [41][42]

Gli endotelio-citi hanno anche notevole importanza nel controllo dell'emostasi, ottenuto anche attraverso il meccanismo dell'aggregazione piastrinica e dei fattori piastrinici pro-coagulanti, questo processo è piuttosto articolato: trombomodulina e trombossano, infatti sono pro-aggreganti piastrinici e pro-trombotici, prostaciclina ed ossido nitrico sono anti-aggreganti piastrinici; inoltre gli endotelio-citi producono il Tissue Factor (Fattore Tissutale - TF) e il Fattore di von Willebrand, protrombotici, e Antitrombina III, anti-trombotico. [43][44]

Anche sulla fibrinolisi gli endotelio-citi hanno un ruolo modulante con la produzione del t-PA (*attivatore tissutale del plasminogeno*) fibrinolitico, e del suo inibitore fisiologico, il PAI-1, anti-fibrinolitico. [45][46]

Il ruolo degli endotelio-citi è rilevante inoltre nei processi flogistici, mediante la produzione di molecole di adesione, come VCAM-1, ICAM-2, E-SELECTINE, che modulano la chemiotassi, l'adesione e il rolling leucocitari e la successiva diapedesi. [47]

Infine l'endotelio riveste un ruolo fondamentale nella regolazione del turn-over della parete vasale, grazie alla produzione di fattori di crescita, come il Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1), il Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), il Fibroblast Growth Factor (FGF), il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) e l'Insuline-like Growth Factor (IGF-1), che hanno la capacità di interagire con recettori specifici espressi sulla superficie degli stessi endotelio-citi e di coordinare quindi la neoangiogenesi, ove necessario. [48][49][50]

Per ben comprendere i numerosi ruoli fisiopatologici dell'endotelio, con effetti talora opposti tra loro, va ricordato un importante meccanismo funzionale comune, rappresentato dalla “*attivazione dell'endotelio*” che si verifica in numerose e diverse condizioni morbose: si ha infatti attivazione endoteliale di molte molecole di superficie e liberazione di molte citochine capaci di indurre un segnale intercellulare su altre cellule, come ad esempio i miociti della tunica media che, nelle arterie il cui endotelio è stato sottoposto ad insulto (come quello da ROS o da stress nell'ipertensione) sono sollecitati alla crescita numerica (*iperplasia*) e alla migrazione verso il connettivo lasso sub-endoteliale, dove insieme ai macrofagi, anch'essi indotti alla migrazione quando ancora sono monociti circolanti del sangue, diventeranno poi foam-cells e cellule di rivestimento della lesione ateromasica.[51][52]

L'attivazione endoteliale si verifica dunque nella flogosi, con espressione di ICAM2, V-CAM1 ed E-SELECTINE che attirano leucociti neutrofili e piastrine, e viene così favorita la diapedesi, ma come detto sopra anche la coagulazione del sangue è fortemente influenzata dagli endotelioцити, che producono sia sostanze pro-aggreganti (AT III), che fibrinolitiche (T-PA) e anti-fibrinolitiche (PAI-1), in condizioni fisiopatologiche diverse (ad esempio nella Sindrome Metabolica è prevalente la produzione endoteliale di PAI-1.[53][47]

Gli endotelioцити producono anche VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) nelle condizioni ischemiche croniche, allorché è necessaria una neo-angiogenesi.

Nell'ipertensione arteriosa e negli stati di iperglicemia (picchi iperglicemici post-prandiali, iperglicemia cronica nel Diabete Mellito e nella Sindrome Metabolica), l'attivazione endoteliale sembra legata alla continua perdita di proteoglicani e glicocalice della superficie luminale degli endotelioцити.[54]

Le citochine endoteliali regolano dunque sia la permeabilità che il tono vasale, e sono responsabili di produrre vasocostrizione (ET-1, TXA) e vasodilatazione (NO, PGE₂) dei capillari del microcircolo secondo necessità fisiologiche che si impongono in base alle variazioni distrettuali di flusso e di pressione sanguigna (competenza del microcircolo): quando questa viene perduta, come esposto in precedenza, oppure è gravemente alterata per ischemia o per insulto da ROS non adeguatamente contrastato dai sistemi difensivi anti-ossidanti degli endotelioцитi stessi (catalasi, SOD, glutatione ridotto, e altre sostanze antiossidanti come Vitamina C ed E, acido lipoico, polifenoli, ecc..) si verificano conseguenze molto gravi, come l'ischemia da riperfusione.[55][56]

Nella microangiopatia diabetica tutte le suddette funzioni endoteliali si attivano e se ne moltiplicano gli effetti, cosicché anche le funzioni endoteliali che sono appannaggio della flogosi e della coagulazione del sangue intervengono, ed è proprio per questo motivo che si verificano talora sovrapposizioni e potenziamenti fisiopatologici reciproci: la flogosi, ma anche le turbe emocoagulative ed emoreologiche (globuli rossi glicosilati nel diabete, ad esempio) e la trombofilia acquisita (Antitrombina III glicosilata nel diabete e quindi poco efficiente come anticoagulante naturale) le macro-angiopatie ove la flogosi favorisce la destabilizzazione della placca ateromasica e la formazione del trombo) e le micro-angiopatie, producendo eventi morbosi di sovrapposizione e di sommazione molto gravi con esito finale in malattie di grossa importanza, come infarto acuto del miocardio, ictus cerebrale, malattie atero-trombotiche periferiche, ischemia da riperfusione, demenza vascolare, cardiopatia ischemica cronica, insufficienza cardiaca, ecc.

Oltretutto il tessuto endoteliale, in condizioni patologiche croniche, come diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, sindrome metabolica, è esso stesso sorgente e bersaglio di reazioni ossidative che si ripercuotono negativamente su tutte le sue funzioni e ne favoriscono le gravi complicanze già prima citate.[57]

Sempre per le medesime complesse interazioni fisiopatologiche, la compromissione endoteliale dei rispettivi microcircoli precipita anche altre condizioni morbose, come insufficienza cardiaca, broncopneumopatie croniche ostruttive, glomerulopatie, fibrosi interstiziale epatica , ipertensione portale.[58][59][6][60][47][61][62]

Nelle microangiopatie tutte le funzioni endoteliali sono più o meno compromesse, con effetti variegati nei vari distretti dell'organismo: un ruolo fondamentale hanno le modificazioni della permeabilità vasale: infatti, mentre nelle prime fasi della malattia la permeabilità appare aumentata per l'attivazione della PKC (PROTEIN CHINASI C), nelle fasi avanzate, come conseguenza di anni di cattivo controllo metabolico si assiste ad una progressiva riduzione della permeabilità vasale a causa dell'ispessimento della membrana basale, delle compromissioni funzionali endoteliali multiple e infine delle compromissioni del collagene interstiziale che si accumula e si infittisce, ostacolando così i fisiologici scambi fra capillari ed interstizio.

Queste compromissioni dei capillari sono ubiquitarie, ma in alcuni distretti è possibile osservare fenomeni derivanti all'inizio da incremento della permeabilità e successivamente da un suo progressivo decremento: nel rene ad esempio tutte queste alterazioni anatomiche e funzionali determinano all'inizio iperperfusione ed iperfiltrazione glomerulare con incremento del VFG[60]; successivamente l'ispessimento della membrana basale e la perdita anatomica graduale di nefroni funzionanti penalizzano la filtrazione glomerulare, il che conduce progressivamente verso

l'insufficienza renale cronica di tipo terminale (ESRD), che rappresenta l'ultimo stadio della nefropatia diabetica.[60]

I difficoltosi scambi di ossigeno (O₂), anidride carbonica (CO₂), e di varie sostanze (aminoacidi, zuccheri, lipoproteine, ormoni, elettroliti, ecc.) determinano la sofferenza e l'invecchiamento precoce dei tessuti e quindi degli organi, che è propria dei soggetti con microangiopatia diabetica.

L'ispessimento della membrana basale dei capillari ha riverbero anche sulla diapedesi dei leucociti che in caso di flogosi devono passare nell'interstizio per svolgervi le funzioni di difesa.

In particolare nelle sedi dei focolai di infezione sembra più penalizzata la diapedesi dei linfociti, essenziali per l'adeguata risposta immune: è per questo motivo che nei diabetici le difese anti-infettive sono diminuite.[63][64]

- Patogenesi della Microangiopatia Diabetica

Il concetto più moderno di endotelio è oggi quello di un organo multifunzionale[65] che proprio a livello del microcircolo capillare costituisce un'interfaccia fra il sangue e i tessuti, regolandone i complessi rapporti fisiologici e fisiopatologici.[66]

È ormai ampiamente riconosciuto il ruolo cruciale dell'endotelio nel mantenimento dell'omeostasi vascolare, tramite le sue funzioni autocrine e paracrine esso modula attivamente il tono e la permeabilità vasale.

Ed è proprio per questo motivo che la disfunzione endoteliale rappresenta la base patogenetica di molte patologie cardiovascolari, tutte derivanti dai danni del macro- e del microcircolo.

La disfunzione endoteliale si instaura quando una o più delle funzioni endoteliali sopra menzionate diviene inappropriata dal punto di vista quantitativo o qualitativo, e l'endotelio non è più in grado di mantenere l'omeostasi vascolare.

In tutto ciò, l'iperglicemia gioca un ruolo importante, infatti nel diabete essa rappresenta la *conditio sine qua non* per la genesi della microangiopatia, come di tutte le altre complicanze croniche del diabete.

L'iperglicemia agisce in parte direttamente (*gluco-tossicità*) e in parte provocando compromissioni fisiopatologiche, multiple i cui effetti determinano alla fine il danno vascolare.

Tuttavia anche se l'iperglicemia rappresenta una condizione necessaria per lo sviluppo delle complicanze microangiopatiche del diabete mellito, numerosi pazienti, nonostante periodi di scadente controllo metabolico, non sviluppano microangiopatia oppure sviluppano solo danni modesti, oppure ancora l'entità e la gravità distrettuale del danno è diversa da sede a sede.

È pertanto ipotizzabile che, oltre all'iperglicemia, altri fattori presumibilmente genetici, siano determinanti nello sviluppo e nella progressione della microangiopatia diabetica.[4]

L'iperglicemia resta comunque il *primum movens* nella patogenesi della disfunzione endoteliale, e poi della microangiopatia diabetica.[49]

La microangiopatia diabetica è una vasculopatia che colpisce i piccoli vasi (capillari, arteriole e venule) di tutti i distretti dell'organismo, benché in alcune sedi, a causa

della struttura e della funzione dell'organo colpito, dia luogo a quadri patologici particolari, come la retinopatia e la nefropatia diabetica.

La frequenza della microangiopatia diabetica raggiunge il 98% in pazienti adulti con diabete manifesto ed è ormai ampiamente riconosciuto che ci sia una correlazione diretta fra l'incidenza e la gravità delle lesioni microangiopatiche e la durata del diabete.

Uno dei danni fondamentali della microangiopatia diabetica è costituito da un ispessimento della membrana basale dei vasi del microcircolo, di entità variabile e di regola proporzionale alla durata della malattia.

La membrana basale è una struttura specializzata extracellulare situata al di sotto delle cellule epiteliali ed endoteliali, che le separa tra di loro e/o dal tessuto connettivo dello stroma adiacente. Tutte le membrane basali agiscono da sostegno per le cellule differenziate e regolano la filtrazione selettiva.

In alcuni distretti, quali i capillari glomerulari o i capillari cerebrali le funzioni di perm-selettività sono particolarmente sviluppate e partecipano attivamente al mantenimento dell'omeostasi dell'organismo.

Nella microangiopatia diabetica la membrana basale ispessita può essere unilaminare o pluristratificata e l'endotelio può presentare sia processi degenerativi, fino alla completa scomparsa di tutti gli elementi cellulari, che fenomeni proliferativi di reazione.

A queste lesioni si possono sovrapporre altri eventi, quali l'occlusione trombotica, la degenerazione e la fibrosi della parete vasale con eventuale dilatazione aneurismatica, ed associati processi essudativi e proliferativi nel tessuto circostante

(emblematiche sono le lesioni proprie della retinopatia diabetica come i microaneurismi e gli infiltrati cotonosi).

A livello della parete arteriolare e venulare vi è deposizione di sostanza PAS-positiva in tutti gli strati, nonché proliferazione delle cellule endoteliali con riduzione, talvolta notevolissima, del lume vasale.

L'ispessimento della membrana basale dei capillari nei diabetici è ubiquitario, ma tuttavia - come già detto prima - bisogna tener presente che l'entità del fenomeno varia da una regione all'altra e che può essere notevolmente diversa anche in porzioni vicine degli stessi organi e tessuti.

A queste alterazioni morfologiche si associano costantemente delle alterazioni funzionali che si esprimono con aumento della permeabilità capillare, inizialmente, e poi con progressiva riduzione.

Studi sulla composizione delle membrane basali di varia origine indicano che esse contengono glicoproteine collageniche e non collageniche, così come proteoglicani solforati.

Il collagene che forma la membrana basale è il collagene di tipo IV, ricco di amminoacidi come l'idrossiprolina e l'idrossilisina.

Le altre principali glicoproteine che costituiscono la membrana basale sono: la laminina, la fibronectina, l'endactina e la vinculina.

Gli altri principali costituenti della membrana basale sono rappresentati dai glicosaminoglicani (GAG): l'acido ialuronico, il condroitin-4-solfato, il condroitin-6-solfato, il dermatan-solfato, l'eparan-solfato, l'eparina ed il cheratan-solfato.

I GAG sono lunghe catene non ramificate di polisaccaridi, che tendono ad attrarre grandi quantità di acqua, formando così dei gel idratati che rendono la sostanza fondamentale notevolmente resistente alle forze compressive.

Inoltre per la loro conformazione porosa ed idratata, le catene di GAG nella membrana basale funzionano quasi come setacci permettendo la rapida diffusione di molecole idro-solubili, la migrazione delle cellule ed altre funzioni capillari, partecipando così attivamente alle funzioni del microcircolo.

È bene sottolineare che i vari componenti della membrana basale non vengono sintetizzati solo ad opera delle cellule connettivali (fibroblasti), ma sono direttamente prodotti anche da cellule endoteliali ed epiteliali nei rispettivi distretti.

La patogenesi della microangiopatia diabetica è ancora estremamente dibattuta: dobbiamo distinguere la patogenesi dell'aumento di spessore della membrana basale dei microvasi (*Capillary Basement Membrane Thickening* o CBMT) e il ruolo delle altre componenti anatomiche (endotelioцитi e collagene interstiziale). [67][68]

Gli eventi patogenetici che portano all'ispessimento della membrana basale sono complessi e coinvolgono diversi tipi cellulari con effetti cumulativi sul microcircolo.

Di sicuro gli eventi biochimici più importanti avvengono a livello interstiziale, dove cellule residenti (periciti, cellule mesangiali) e cellule non residenti (macrofagi) interagiscono attraverso numerosi meccanismi con gli endotelioцитi dei vasi e le loro funzioni fisiopatologiche.

I principali meccanismi biochimici attraverso cui l'iperglicemia determina lo sviluppo della microangiopatia diabetica sono molteplici: a) glucotossicità diretta; b) glicosilazione non enzimatica; c) glicosilazione enzimatica (l'attivazione della via metabolica dell'aldoso-reduttasi o via dei polioli); d) la via del diacilglicerolo-

protein-chinasi C; e) l'auto-ossidazione del glucosio, i potenziali redox e lo stress ossidativo.

- **GLUCOTOSSICITÀ DIRETTA:** il glucosio esercita direttamente un'azione tossica a livello cellulare, determinando un allungamento del ciclo cellulare con una alterata velocità di replicazione, e inoltre un'aumentata sintesi di matrice extracellulare e un'aumentata deposizione di collagene e di fibronectina, mediate dalla produzione di TGF β 1, citochina in grado di stimolare attivamente la sintesi di matrice extracellulare e di inibirne contemporaneamente la degradazione.

Ne deriva quindi un alterato rimodellamento del connettivo perivasale.

A causa della glucotossicità poi gli endotelioцитi tendono a contrarsi e ad allargare le giunzioni determinando una alterata permeabilità vasale.[43][28]

- **GLICOSILAZIONE NON ENZIMATICA:** l'esposizione ad elevati livelli di glicemia porta alla progressiva formazione di legami covalenti tra il glucosio e i gruppi amino-terminali della lisina delle proteine, sia circolanti che strutturali, modificandone così la struttura e la funzione.

Questo processo è noto come *glicosilazione non enzimatica*.

Il glucosio ed il fruttosio in eccesso cioè reagiscono in maniera non enzimatica con i gruppi aminici di varie proteine, lipidi ed acidi nucleici, formando *basi di Schiff* prontamente reversibili ed i *prodotti di Amadori* più lentamente reversibili.

Questi ultimi possono andare poi incontro ad autossidazione, con formazione di radicali liberi e di prodotti terminali non-reattivi, o a riarrangiamento, con formazione di prodotti intermedi che poi grazie a fenomeni complessi di

cross-linking tra più proteine modificate strutturalmente, danno luogo ai cosiddetti prodotti di glicosilazione tardiva o AGE (*Advanced Glycosilation End Products*).[69]

La formazione di AGE, molecole irreversibili, produce tre tipi di conseguenze: 1) cross-linking delle proteine extracellulari; 2) alterate interazioni cellule-matrice; 3) modificazione della struttura e funzione del DNA.

La presenza di queste molecole alterate nell'interstizio richiama i macrofagi che hanno sulla loro superficie recettori per gli AGE e l'interazione tra AGE e recettori macrofagici determina la liberazione di citochine e fattori di crescita che concorrono alla proliferazione cellulare ed alla produzione di matrice.

Gli AGE sono a loro volta in grado sia direttamente, sia attraverso l'attivazione dei loro recettori (RAGE), di modulare e amplificare il danno vascolare: possono infatti determinare un'alterata funzione di numerose proteine, diffondendo fuori della cellula possono modificare proteine circolanti nel sangue come l'albumina, queste proteine circolanti modificate possono poi legarsi ai recettori per gli AGE (RAGE) ed attivarli, causando così la produzione di citochine infiammatorie e fattori di crescita.

Gli AGE possono influire sui processi fisiologici di clearance o di degradazione delle proteine stesse e infine, accumulandosi progressivamente nei tessuti, innescano danni ossidativi e favoriscono l'invecchiamento cellulare; in particolare nei capillari si accumulano tra gli strati della membrana basale e ne alterano fortemente la plasticità, compromettendo progressivamente la permeabilità vasale.[70][71][72][73][74]

Grazie a studi su animali, come quello condotto da Hans-Peter Hammes, in cui si dimostrava che l'inibizione farmacologica dei precursori AGE previene le modificazioni strutturali tardive della retinopatia diabetica sperimentale, è stato provato il loro ruolo fondamentale nella patogenesi della microangiopatia diabetica.[75]

- **VIA DEI POLIOLI:** un altro meccanismo attraverso cui l'iperglicemia cronica causa danno d'organo è l'esagerata attivazione della via dei polioli e conseguentemente l'eccessiva sintesi di sorbitolo a partire dal glucosio ad opera dell'enzima aldoso-reduttasi, e di fruttosio.

Il sorbitolo così prodotto in eccesso, non diffonde attraverso le membrane e quindi si accumula dentro le cellule provocando un danno osmotico.

L'accumulo di sorbitolo è riscontrabile in numerosi tessuti quali il cristallino, la retina ed i reni.

Il danno tissutale non è legato solo all'alterata osmolarità, ma anche al fatto che sorbitolo e fruttosio riducono l'utilizzo del mioinositolo e all'alterato turnover dei fosfoinositidi, con riduzione dell'attività della Na^+/K^+ -ATPasi, enzima essenziale per la funzioni cellulari di tutti i tessuti, specie del sistema nervoso centrale, dei reni, degli endotelociti stessi.[76][77] L'attivazione della via dei polioli conduce anche a una riduzione delle concentrazioni di NADPH che si accompagna ad una ridotta produzione di glutatione-ridotto e ad una minore difesa anti-ossidante; nel rene questo meccanismo può condurre ad attivazione della PKC, con iperfiltrazione glomerulare, e nel contempo a danni endoteliali.

[78]

- **LA VIA DEL DIACILGLICEROLO-PROTEIN-CHINASI C:** l'iperglicemia cronica provoca un aumento dell'attività cellulare della Protein-chinasi C (PKC) come conseguenza dell'aumentata sintesi de novo di diacilglicerolo (DAG) dal glucosio.

La PKC è implicata in molte funzioni cellulari e la sua attività, stimolata dall'iperglicemia prolungata, può essere danneggiata, è inoltre coinvolta nella regolazione di una vasta gamma di funzioni vascolari quali la permeabilità, la contrattilità, la coagulazione, il flusso sanguigno capillare, l'azione ormonale, il metabolismo della membrana basale, la sintesi e l'azione dei fattori di crescita; tutte queste funzioni sono alterate nei diabetici.

Il meccanismo fondamentale di tali danni sembra legato all'aumentata produzione di DAG in corso di iperglicemia cronica, e sembra tessuto-specifico, si riscontra nei vasi retinici, nei vasi glomerulari, nel microcircolo coronarico e nei grossi vasi, ma non a livello cerebrale né nei nervi periferici.

[79]

La PKC svolge un ruolo chiave nella patogenesi delle complicanze vascolari nel DM: essa non solo induce un aumento della permeabilità vascolare incrementando il trasporto trans-endoteliale di acqua e soluti, ma è anche in grado di attivare la sintesi di matrice extracellulare e la produzione di citochine e molecole d'adesione, cioè è fortemente coinvolta in tutti i meccanismi di attivazione e di disfunzione endoteliale.[81][82]

- **ALTERAZIONI DEI POTENZIALI REDOX E STRESS OSSIDATIVO:** l'eccesso di trasformazione del glucosio attraverso vie enzimatiche e non enzimatiche genera una aumentata produzione di radicali liberi.

Essi esplicano il loro effetto soprattutto sugli acidi grassi polinsaturi, di cui è ricca la membrana cellulare, le lipo-proteine circolanti e i polipeptidi glicati.

Nel diabete è stata riscontrata una aumentata attività di radicali liberi che può correlare con la presenza e la gravità della retinopatia.

Di recente, l'uso di sostanze con azione antiossidante quali la vitamina C ed E, nonché il glutathione ridotto e la quercitina sembrano trovare spazio nella prevenzione della comparsa e nella progressione delle complicanze croniche del diabete mellito, proprio a causa del fatto che il danno da ROS nel diabete è progressivo ed ingravescente, in quanto si sommano effetti tutti capaci di squilibrare il fisiologico equilibrio ossido-riduttivo: RAGE, autossidazione del glucosio, decremento di NADPH e di glutathione-ridotto, insulto da LDL ossidate, ecc.[43][83][84]

Da quanto precedentemente è stato esposto sulla composizione della membrana basale risulta evidente il ruolo preponderante che hanno gli esosi nella composizione della membrana basale. È quindi comprensibile che l'esposizione delle cellule per prolungati periodi ad elevate concentrazioni di glucosio possa produrre un incremento delle glicosilazioni enzimatiche e non enzimatiche delle proteine, con effetti negativi.

Questo avviene soprattutto in quei tessuti in cui l'insulina non è indispensabile al trasporto intracellulare del glucosio; in questi tessuti vi è una libera permeabilità al glucosio ed a causa della iperglicemia si determina una elevata concentrazione intracellulare di glucosio nel loro contesto. È ancora controverso se le cellule endoteliali possiedano il recettore insulinico, ovvero se siano liberamente permeabili

al glucosio, la cui utilizzazione in tal caso, dipende dalle sue concentrazioni nell'interstizio.

Se questa ipotesi fosse vera, nel diabete due sono gli effetti che questo fenomeno può provocare sulla sintesi della membrana basale.

Il primo riguarda la glicosilazione della idrossilisina nella catena peptidica a livello dell'apparato di Golgi; l'iperglicemia altera in maniera significativa la regolazione della sintesi dei disaccaridi della membrana basale con conseguente più elevato tenore di glicosilazione delle proteine.

Il secondo effetto è a livello della sintesi e del metabolismo delle proteine della membrana basale. Infatti, fibroblasti coltivati in un mezzo contenente elevate concentrazioni di glucosio aumentano significativamente la sintesi del collagene, ed il collagene prodotto in tali condizioni risulta alterato anche qualitativamente, ed infatti contiene quantità quasi doppie di idrossiprolina rispetto ai controlli.

A livello renale è stata anche riscontrata in corso di iperglicemia diabetica una riduzione dell'attività beta-galattosidasi glomerulare con conseguente riduzione del catabolismo delle proteine. Questo è aggravato dal fatto che la maggiore glicosilazione può ridurre anche la sensibilità delle proteine all'azione enzimatica delle proteasi.

Infine, nella malattia diabetica vi è incremento degli inibitori dell'attività proteasica e ciò favorisce l'accumulo di tali proteine abnormemente glicosilate.

Il quadro fisiopatologico descritto fino ad ora trova ampio riscontro nei dati relativi alla composizione della membrana basale nei soggetti diabetici, essa infatti è alterata nei suoi costituenti a livello di vari organi ed apparati ubiquitariamente, al

microscopio ottico risulta ispessita e vi si nota un accumulo di materiale PAS positivo.

Tale alterazione è riscontrata anche al microscopio elettronico dove si osserva una maggiore ampiezza delle maglie del reticolo fibrillare del collagene di tipo IV, dato questo che rende ragione dell'accresciuta permeabilità capillare con perdita di proteine.

L'alterazione nella composizione qualitativa e quantitativa dei GAG ha come conseguenza una modificazione delle cariche elettriche negative che sono importanti nel trasporto delle proteine, e di conseguenza la perm-selettività endoteliale e renale è alterata.

L'ispessimento della membrana basale è certamente la più precoce e costante espressione della microangiopatia, ma non è l'unico aspetto della compromissione microvascolare nel diabete mellito. Specialmente dopo la fase iniziale altre modificazioni si presentano sia a carico dei capillari sia delle arteriole e delle venule, quali la proliferazione delle cellule endoteliali o la riduzione delle medesime, la stenosi del lume vasale fino alla sua completa scomparsa, l'infiltrazione di fibrina e/o di materiale lipoproteico nelle pareti dei vasi arteriosi e venosi, la dilatazione aneurismatica e l'occlusione trombotica (elementi questi tutti patognomonic, ad esempio, nella retinopatia).

Molta attenzione meritano inoltre le modificazioni del metabolismo tissutale, le turbe del trasporto di ossigeno, i processi isto-reattivi, le alterazioni lipidiche del sangue, le anomalie di alcune funzioni endocrine, le alterazioni emodinamiche nonché la predisposizione genetica.

- **TURBE DEL TRASPORTO DI OSSIGENO, IPOSSIA TISSUTALE E PROCESSI ISTO-REATTIVI:**
nel diabete mellito vi è uno spiccato aumento dei valori plasmatici dell'Hb-A1c (emoglobina glicata), una variante dell'Hb-A che presenta glucosio, o un esoso analogo, legato alla molecola, che si forma come conseguenza della glicosilazione dell'emoglobina. Nel soggetto normale l'Hb-A1c costituisce solo il 5% dell'emoglobina totale ma nel diabetico la concentrazione di Hb-A1c è notevolmente aumentata, inoltre essa presenta una affinità per l'ossigeno di gran lunga superiore di quella dell'Hb-A, e quindi può compromettere la cessione dell'ossigeno ai tessuti, concorrendo in parte, a determinare quella condizione di relativa ipossia tissutale che da tempo è stata riconosciuta in questi pazienti.

La produzione di Hb-A1c è direttamente correlata con livelli glicemici (glucotossicità e glicosilazione dell'Hb).[49][67]

Nel soggetto diabetico l'ipossia tissutale può inoltre derivare dagli ostacolati scambi gassosi fra microcircolo e tessuto, già nelle fasi precoci della malattia, dall'edema interstiziale secondario all'aumento della permeabilità capillare e dalla concomitante macroangiopatia stenosante.

Spesso la macro- e la microangiopatia procedono quasi di pari passo nel DM e si influenzano reciprocamente, ad esempio l'ischemia tissutale derivante dalla macro-angiopatia può determinare, o concorrere a determinare, la micro-angiopatia, ciò è dimostrato dall'alta prevalenza delle alterazioni microvascolari in vicinanza delle aree retiniche ischemiche.

I meccanismi attraverso i quali l'ipossia può indurre l'aumento di spessore della membrana basale dei capillari sono probabilmente di vario ordine.

Bisogna comunque ricordare che l'ipossia causa una sofferenza cellulare di grado variabile fino alla necrosi cellulare, e da questi eventi si determina una liberazione di fattori di crescita o citochine responsabili di complicanze microvascolari a diversi livelli, come sarà detto in dettaglio nella descrizione delle complicanze distrettuali.

- **ALTERAZIONI LIPIDICHE DEL SANGUE:** l'iperlipemia non risulta chiaramente correlata con la frequenza della microangiopatia, però è probabile che anch'essa possa aggravare l'entità dell'ispessimento della membrana basale quando già la microangiopatia è avviata.

Le alterazioni lipidiche del soggetto diabetico potrebbero essere pure cioè una conseguenza del danno della membrana basale, che una volta ispessita perderebbe la permeabilità selettiva consentendo il transito di lipidi plasmatici e quindi il loro accumulo nella parete del vaso.[67][49]

- **FATTORI ENDOCRINI:** il fattore endocrino che sembra avere maggiore importanza nel determinismo dell'ispessimento della membrana basale dei microvasi è l'ormone della crescita (GH), i cui livelli plasmatici sono elevati in alcuni soggetti diabetici.[85] Questo dato emerse inizialmente da una serie di esperimenti su animali, poi fu avvalorato dal rilievo che soggetti diabetici con bassi livelli di GH non mostravano generalmente segni di sofferenza microangiopatica e soprattutto dal marcato miglioramento delle lesioni microangiopatiche, specie a livello retinico, in diabetici sottoposti ad ipofisectomia oppure ad irradiazione dell'ipofisi. L'azione dell'ormone potrebbe essere diretta e determinare l'ispessimento della membrana basale agendo in

sinergismo con gli effetti dell'iperglicemia e dell'iperinsulinemia, o mediata dal coinvolgimento dell'*Insulin Like Growth Factor 1*, la cui produzione a livello retinico è aumentata in corso di iperglicemia, e che provoca in vitro proliferazione cellulare e sintesi dei componenti della membrana basale. Tuttavia molte perplessità impediscono di giungere ancora a conclusioni definitive, ad esempio il riscontro di elevati livelli di GH solo nei pazienti con DM di tipo 1, ma non in quelli con DM tipo 2, e l'assenza di microangiopatia in pazienti con altre patologie caratterizzate da elevati livelli di GH come acromegalia e gigantismo.[66]

- **Alterazioni emodinamiche:** recentemente si è ipotizzato che anche alterazioni della microcircolazione possano svolgere un ruolo importante nella patogenesi della microangiopatia diabetica. In corso di disfunzione endoteliale infatti si verificano alterazioni a carico della permeabilità vascolare, dell'emo-coagulazione, della distribuzione delle cariche elettriche e della permeabilità endoteliale.

L'iperglicemia e l'iperinsulinemia, propria del DM di tipo 2, provocano un aumento del flusso capillare ed arteriolare, con conseguente iper-perfusione a livello di organi e tessuti, il cui microcircolo è particolarmente sensibile alle variazioni emodinamiche, come la retina e il rene.

L'aumentata perfusione si traduce infatti in un'aumentata pressione di perfusione e quindi in definitiva determina nel rene iperfiltrazione ed incremento del VEGF e a livello retinico edema e stravasamento di macromolecole (albumina, lipoproteine, fibrinogeno).

Nel rene inoltre l'accumulo di matrice extracellulare può condurre alla glomerulo sclerosi e alla formazione dei corpi ialini di Kimmelstiel-Wilson.

[20]

Caratteristico del paziente diabetico è anche uno stato di ipercoagulabilità, anch'esso implicato nella patogenesi delle complicanze vascolari: si riscontrano infatti elevati livelli di fibrinogeno, iper-aggregazione piastrinica e una spiccata sintesi di trombina, una diminuzione dell'attività dell'Anti-trombina III glicosilata, nonché alterazioni a carico anche della fibrinolisi, forse in parte attribuibili alla glicazione proteica che rende la fibrina più resistente alla degradazione da parte della plasmina.

Nelle alterazioni emocoagulative sembra giocare un ruolo fondamentale il PAI-1, infatti studi recenti mostrano una correlazione fra alterata fibrinolisi, aumento del PAI-1 e alterazioni cardiovascolari.[86][52]

- **PREDISPOSIZIONE GENETICA:** l'esperienza clinica e la corrispondenza non sempre rispettata fra entità dello squilibrio metabolico e durata nel tempo della malattia diabetica da un lato e gravità della microangiopatia dall'altro, inducono a ritenere che non siano soltanto l'iperglicemia e le sue conseguenze i fattori determinanti della microangiopatia. Probabilmente, esiste una "*suscettibilità individuale*", più o meno spiccata, all'effetto deleterio dell'iperglicemia stessa, motivata da condizioni genetiche diverse e variabili, che mediano l'insorgenza di una disfunzione endoteliale di gravità e di espressività differente, pur in presenza di scompensi metabolici simili per entità e durata nel tempo. I geni responsabili di questa variabilità individuale

sono molteplici, per cui una ben precisa correlazione non è stata ancora individuata.

I geni candidati sono molteplici, anche se finora non è stato dimostrato un rapporto causa-effetto, ad esempio: geni che codificano per la nitrossido-sintasi costitutiva (*e-NOS*) e per l'endotelina-1 (*ET-1*), geni che codificano per proteine coinvolte nella difesa dallo stress ossidativo, il recettore per le LDL ossidate, ORL-1, NADH/NADPH ossidasi, isoforme della glutationil-transferasi.[45]

Inoltre sono attualmente oggetto di studio geni poco conosciuti, come quelli coinvolti nel metabolismo della omocisteina, e i geni coinvolti nel metabolismo delle lipoproteine, le cui mutazioni o polimorfismi sono associati ad aumentato rischio cardiovascolare: come il gene per il recettore beta-3 adrenergico, quello per la lipoproteinlipasi, e infine quello del PAI-1.[49] Non va dimenticato infine che la suscettibilità genetica alla disfunzione endoteliale può coinvolgere geni direttamente correlati con la cascata di attivazione del recettore insulinico (IRS) nelle cellule endoteliali; un esempio è il polimorfismo del gene per l'IRS-1.[87]

Esaminiamo ora i danni endoteliali prodotti dall'iperglicemia.

Oltre a provocare contrazione degli endotelioцитi, l'iperglicemia (sia i picchi iperglicemici, che la cronica condizione propria del diabete mellito) sembra provocare disfunzione endoteliale attraverso una scompaginazione del GLICOCALICE, cioè dello strato di proteoglicani che riveste la superficie luminale dell'endotelio e

che appare alquanto ridotto in condizioni di iperglicemia, che per l'appunto, tra l'altro, penalizza la sintesi di proteoglicani.[54]

La riduzione dei proteoglicani è assai dannosa: essa infatti comporta riduzione delle cariche anioniche della superficie degli endotelioцитi, con riduzione e perdita della perm-selettività dell'endotelio, che normalmente impedisce la filtrazione delle albumine (specie a livello glomerulare) con incremento di micro- e macro-albuminuria; incrementa altresì l'espressione di molecole d'adesione per leucociti e piastrine, e il danno da ROS.

Il danno endoteliale nel macrocircolo fa filtrare le LDL piccole e dense e per lo più ossidate nello spazio rappresentato dal connettivo lasso sub-intimale, dove si ubica la lesione ateromasica.

Nel microcircolo invece il danno endoteliale si traduce in attivazione e adesione simil-flogistica.

In entrambe le sedi (macro- e micro-circolo) l'endotelio attivato produce sostanze pro-aggreganti piastriniche e pro-coagulanti, con conseguente trombofilia acquisita, aggravata anche dalla glicosilazione dell'Antitrombina III, che riduce la fisiologica capacità anticoagulante e antitrombotica[35] e del PAI-1, che altera il turnover della fibrina.

L'iperglicemia comporta anche negli endotelioцитi una eccessiva produzione di ROS a livello mitocondriale, con attivazione della via delle esosamine e iperfunzione del TGF β 1, responsabile poi della collagenizzazione dell'interstizio.

Ma la compromissione probabilmente più grave del microcircolo consiste nella sua incompetenza, cioè nel venir meno della fisiologica vasodilatazione endotelio-

mediata che si esplica normalmente in risposta alla tipologia di flusso sanguigno nei capillari, e che è supportata da NO (ossido nitrico) e Prostaciclina (PGI₂).

L'azione dei ROS induce la formazione, a partire dall'NO, di perossinitrito (NO₃⁻) - *stress nitrosativo* - che a sua volta inibisce la NO-sintetasi inducibile e blocca la ulteriore produzione di NO, penalizzando così la vasodilatazione capillare.[56]

Questo meccanismo si ritiene sia anche alla base dell'ischemia da riperfusione, perché appunto quando in un microcircolo gravato da ischemia acuta, dopo riperfusione, arriva in gran copia l'Ossigeno, questo favorisce la riduzione di NO per *oxygen scavenger* e la formazione di perossinitrito, con i danni conseguenti prima menzionati e gravi aritmie nel cuore.[55][56]

L'alternanza di ipossia ed iperossia è probabilmente nel tempo uno dei fattori maggiormente negativi per l'integrità dei tessuti e per la sopravvivenza cellulare, e forse, insieme al danno da ROS, è la maggiore causa di invecchiamento precoce dei diabetici, di decadimento funzionale e di patologie degenerative più gravi (tipo l'artrosi), nonché di destabilizzazioni acute (IMA, ICTUS CEREBRALE ecc.).

Il danno da ROS provoca inoltre lipoperossidazione delle membrane citoplasmatiche e dei mitocondri, danni nucleari e apoptosi degli endoteliciiti.

È evidente pertanto che l'iperglicemia, direttamente e indirettamente favorisce tutti i meccanismi fisiopatologici dannosi per gli endotelociti e quindi anche il danno del microcircolo e quello da ischemia-riperfusione.

Tra i farmaci possibili vanno annoverati tutti gli anti-ossidanti e quelli che possono fungere da scavenger contro i ROS, specie a livello mitocondriale, come ad esempio l'ACIDO LIPOICO dato che il danno mitocondriale da superossido sembra determinante per le maggiori disfunzioni endoteliali.

Anche STATINE, ACE-INIBITORI E SARTANICI potrebbero esplicare effetti pleiotropici anti-ossidanti.[88]

La rimozione del glicocalice, cioè dei proteoglicani, indotta da fattori meccanici nell'ipertensione arteriosa per lo *shear stress* e da fattori biochimici nel diabete (insieme al glicocalice viene perduta anche una cospicua parte di SOD, enzima anti-ossidante fisiologico, la cui perdita favorisce il danno da ROS) connota di fatto la perdita di una barriera protettiva degli endotelociti, ed incrementa tutti quei segnali intercellulari che coinvolgono leucociti, piastrine, miociti della tunica media delle arterie e arteriole, macrofagi, con conseguenti flogosi, crescita e migrazione dei miociti e dei macrofagi, liberazione di TGF β 1 con collagenizzazione dell'interstizio, e in ultima analisi tutti i fattori fisiopatologici coinvolti nel divenire di macro- e microangiopatia e nelle complicanze cardiovascolari e renali.[53][89]

Questi danni sono particolarmente evidenti nella sindrome metabolica, ove ipertensione arteriosa e diabete mellito coesistono, sommandosi così i corrispettivi danni.

Numerosi studi clinici su soggetti diabetici hanno dimostrato che il sulodexide, un glicosaminoglicano di sintesi, sembra avere effetti nefro-protettivi, ed in particolare un'azione antiproteinurica nella micro- e nella macroalbuminuria.[91]

Anche in malattie croniche come la sindrome metabolica, il diabete mellito e l'ipertensione arteriosa, l'impiego del SULODEXIDE quale integratore e ricostruttore dei proteoglicani perduti sembra promettere buoni risultati, conferendo altresì alla perdita di proteoglicani, protettivi per gli endotelociti, un ruolo patogenetico importante nel determinismo di macro- e microangiopatia e delle loro gravi conseguenze cliniche.[92]

ASPETTI CLINICO-DIAGNOSTICI DELLA MICROANGIOPATIA DIABETICA

Le complicanze microvascolari del Diabete Mellito presentano una localizzazione pressoché ubiquitaria nell'organismo, anche se esistono dei distretti maggiormente e costantemente colpiti, come quello retinico, quello renale, quello cutaneo e il microcircolo coronarico.

Da un punto di vista anatomico-patologico, nel paziente diabetico si verifica progressivamente nel tempo un danneggiamento di tutte le componenti della parete dei piccoli vasi, e precisamente un danno anatomico e funzionale della membrana basale, dell'endotelio ma anche dei periciti e dell'interstizio.[93]

Le conseguenze nel tempo sono l'*ispessimento della membrana basale*, l'*alterazione della permeabilità* (che è in una prima fase aumentata e successivamente diminuita), la *modificazione della resistenza meccanica delle pareti dei capillari*, la *disfunzione endoteliale* che si accentua progressivamente, l'*incompetenza funzionale del microcircolo* che non riesce ad adeguare alla necessità fisiologiche la vasodilatazione e la vasocostrizione endotelio-mediata, finalizzata a regolare il flusso di sangue ed è perciò fonte di ischemia (tipico esempio è l'ischemia da ri-perfusione), gli *alterati scambi gassosi e nutrizionali* tra compartimento circolatorio, interstizio e compartimento cellulare che, cronicamente compromesso, va incontro ad ipotrofia, alterazioni di tipo restrittivo del parenchima e ad invecchiamento precoce.

La compromissione dei periciti, che può tradursi sia in perdita che in attivazione di essi, facilita la fibrosi interstiziale e la collagenizzazione dell'interstizio, che in alcune sedi può essere molto pregiudizievole, come per esempio nel rene e nel cuore, ove connota la progressiva insorgenza di insufficienza diastolica.

Molteplici studi hanno ampiamente messo in evidenza come lo stress ossidativo e la disfunzione endoteliale da esso indotta siano eventi chiave nella fisiopatologia del danno microvascolare e nella patogenesi delle altre complicanze tardive del diabete (microangiopatia, neuropatia, piede diabetico, disfunzione sessuale).**[84]**

Nel paziente diabetico lo sviluppo delle complicanze croniche microangiopatiche è strettamente correlato alla durata della malattia, per cui nonostante la microangiopatia possa essere riscontrata in entrambi i tipi di diabete, essa è molto più frequente nel DM tipo 1 per via dell'esordio della malattia in età giovanile e quindi della durata più lunga della malattia.

- *Retinopatia Diabetica*

La RETINOPATIA DIABETICA è la più frequente e la più importante complicanza del diabete mellito. Più del 95% dei diabetici di tipo 1 (DM tipo 1) e il 60% dei diabetici di tipo 2 (DM tipo 2) presentano segni di danno retinico dopo 10 anni di malattia.

L'importanza della retinopatia risiede nel fatto che oggi essa nei Paesi Occidentali costituisce la principale causa di *cecità*, soprattutto in giovane età (tra i 20 e i 64 anni).

La cecità è principalmente il risultato di una retinopatia diabetica progressiva e di un edema maculare clinicamente significativo (*maculopatia*).

La retinopatia diabetica (RD) è classificata in due stadi:

- *non proliferante (o background)*
- *proliferante*

La RETINOPATIA DIABETICA NON PROLIFERANTE, solitamente compare verso la fine della prima decade o l'inizio della seconda decade della malattia ed è caratterizzata dalla presenza di *microaneurismi vascolari* della retina, *emorragie puntiformi* ed *essudati cotonosi*.

I meccanismi fisiopatologici della retinopatia non proliferativa comprendono l'ispessimento della membrana basale, la perdita dei periciti retinici, l'aumento della permeabilità dei vasi retinici, le alterazioni del flusso ematico retinico e l'abnorme neo-vascularizzazione della retina (*anomalie micro-vascolari*), tutte lesioni in grado di determinare ischemia retinica[94] ed occupazione di spazio, nonché ostruzione dell'angolo irido-corneale con ridotto deflusso di umore acqueo e conseguente *glaucoma neo-vascolare*.

I *microaneurismi* sono le più precoci alterazioni strutturali che compaiono a livello retinico, consistono in dilatazioni sacculari della parete vasale, e se isolati non comportano alcuna riduzione del visus.

La perdita dei periciti è sicuramente la lesione istologica critica per lo sviluppo della retinopatia diabetica e consegue all'ispessimento della membrana basale, infatti è proprio perché i periciti sono le cellule fisiologicamente preposte al mantenimento dell'integrità strutturale degli endotelioцитi dei capillari retinici che in loro assenza si formeranno dilatazioni sacculari (microaneurismi).

Quando i microaneurismi si associano ad un aumento della permeabilità capillare cominceranno a comparire lesioni retiniche quali gli "*essudati duri*", per passaggio di

plasma attraverso le pareti dei capillari, e *l'edema retinico*, che ovviamente possono comportare una riduzione del visus qualora coinvolgano l'area maculare.

Per rottura dei vasi o dei microaneurismi si formeranno poi *emorragie retiniche*, che negli strati più profondi della retina assumono un *aspetto puntiforme (emorragie puntiformi)*, negli strati più superficiali vengono dette invece “*emorragie a fiamma*” perché si dispongono lungo le fibre nervose.

I microaneurismi col tempo possono poi andare incontro a processi di ialinizzazione occludendo quindi il vaso retinico e determinando l'insorgenza di “microinfarti retinici” con formazione dei cosiddetti “*essudati cotonosi*”.[4]

Tutte queste alterazioni anatomico-patologiche sono riscontrabili nella retinopatia non proliferativa o background, che col tempo progredisce verso una malattia più estesa, caratterizzata da modificazioni del calibro dei vasi venosi, anomalie microvascolari intra-retiniche e più numerosi aneurismi ed emorragie; tutto ciò determina un peggioramento progressivo dell'ischemia retinica.

Le aree ischemiche rappresentano un potente stimolo per la sintesi di fattori di crescita ad azione angio-genetica (VEGF)[95], che alla lunga determinano la formazione di nuovi vasi sia a livello retinico che pre-retinico, cioè nella camera anteriore dell'occhio (glaucoma neo-vascolare).

La comparsa di neovascolarizzazione in risposta all'ipossia retinica è proprio il carattere distintivo della RETINOPATIA PROLIFERATIVA e può essere causa di un'improvvisa e drammatica perdita dell'acuità visiva.

Questi nuovi vasi che, come si è detto si producono in risposta alla liberazione di un fattore vasoformativo dalle zone ischemiche (VEGF), hanno una parete molto fragile, costituita da solo endotelio, così in seguito ad un aumento della pressione

ematica nei distretti superiori (es. manovra di Valsalva) possono rompersi causando delle *emorragie vitreali*.

Il sanguinamento in seno alla cavità vitreale costituisce il quadro retinico più grave della retinopatia proliferante, il paziente infatti subisce un drammatico abbassamento della vista.

Se la retinopatia proliferante non viene sottoposta ad un adeguato trattamento, essa può complicarsi con un *distacco di retina*, infatti le reazioni fibrotiche successive a tali emorragie eserciteranno una trazione sulla retina, e il paziente potrà subire un danno visivo permanente (*cecità*).[4]

In altri casi la proliferazione fibrovascolare si estende fino a coinvolgere l'iride (*rubeosis iridis*) e l'angolo della camera anteriore dell'occhio, tale evenienza è la più infausta infatti l'occlusione del trabecolato sclerocorneale causerà una grave sintomatologia dolorosa (*glaucoma neovascolare*).[96]

La RETINOPATIA DIABETICA PROLIFERANTE rappresenta l'esito di una retinopatia ischemica incontrollata ma non tutti i pazienti con retinopatia non proliferativa sviluppano lo stadio successivo della retinopatia proliferativa, è certo però che tanto più grave è la retinopatia non proliferativa tanto maggiore sarà la possibilità di evoluzione verso la retinopatia proliferativa entro 5 anni.

La durata del diabete e il grado di controllo glicemico, evidenziato dai livelli di emoglobina glicosilata (o Hb A1c), sono i migliori indici predettivi dello sviluppo di retinopatia, e anche l'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio aggiuntivo.

La retinopatia proliferativa è presente quasi in tutti i soggetti con DM da più di 20 anni, sebbene esista una *suscettibilità genetica* per la retinopatia, lo sviluppo di

questa complicanza rimane prevalentemente legato alla durata del DM e al grado di controllo glicemico.[94]

Un accurato *esame del fondo oculare* può essere sufficiente per riconoscere i danni retinici fin dall'esordio e poi per individuare le fasi successive.

All'esordio della malattia è inoltre importante effettuare una *fluorangiografia retinica*, questo esame consiste essenzialmente in una ripresa seriata angiografica della vascolarizzazione retinica, subito dopo aver iniettato in vena una soluzione di fluoresceinato di sodio.

La fluorangiografia in presenza di retinopatia diabetica permetterà di evidenziare con estrema precisione le alterazioni iniziali della retina, nonché l'aumento della permeabilità vasale (indicata dalla fuoruscita di colorante dai capillari retinici), e successivamente le zone di ischemia retinica che sono fonte di proliferazioni neovascolari.

La fluorangiografia è a tutt'oggi l'esame diagnostico che consente il miglior inquadramento della retinopatia diabetica e costituisce una guida fondamentale per l'esecuzione del trattamento laser.[96]

Un'altra tecnica diagnostica recente è la *tomografia ottica a radiazione coerente* (OCT), una metodica non invasiva che permette di ottenere sezioni trasversali della retina con risoluzione di meno di 10 μ .

L'OCT nella retinopatia diabetica consente una dettagliata valutazione dell'edema retinico.[96]

- *Nefropatia Diabetica*

Altra compromissione d'organo fondamentale della microangiopatia è la NEFROPATIA DIABETICA, che possiamo definire come una sindrome clinica caratterizzata da albuminuria persistente tra 30 e 300 mg/die, da un lento e graduale declino della funzione renale, da ipertensione arteriosa e da un aumentato rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare.[97]

La NEFROPATIA è più frequente nel DM tipo 1 e il rischio di svilupparla è più alto tra 5 e 15 anni dall'insorgenza del diabete. Invece nel DM tipo 2 la prevalenza della NEFROPATIA DIABETICA aumenta con la durata della malattia sino ad arrivare dopo 20 - 25 anni dall'esordio ad una prevalenza di oltre il 20% (circa il 35%).[60][4]

Anche la nefropatia come la retinopatia è una diretta conseguenza delle alterazioni metaboliche del diabete e sembra richiedere una predisposizione genetica per il suo sviluppo .

La glomerulopatia clinicamente manifesta compare circa dopo 20 anni dall'esordio del diabete nel DM tipo 1, tuttavia solo una piccola percentuale ne è colpita, questo fa supporre che oltre ai *fattori genetici* esistano anche altri fattori predisponenti come l'ipertensione arteriosa, il sesso maschile, l'età adulta, elevati livelli di Hb glicosilata (Hb A1c), elevati livelli di colesterolo in concomitanza ad una retinopatia diabetica.

La storia naturale della nefropatia diabetica è caratterizzata da una prevedibile sequenza di eventi che configurano delle fasi o stadi, di durata variabile, che progressivamente conducono il paziente dalla normo-albuminuria alla "E.S.R.D." (END STAGE RENAL DISEASE), cioè all'insufficienza renale cronica terminale.

La patogenesi della nefropatia diabetica è correlata *in primis* alle conseguenze dell'iperglicemia cronica.

I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia cronica determina ESRD, anche se tutt'oggi non completamente noti, comprendono: effetti di fattori solubili (*fattori di crescita, angiotensina II, endotelina, AGE*), alterazioni emodinamiche del microcircolo renale (*iperfiltrazione, iperperfusione glomerulare, aumentata pressione capillare glomerulare*) e modificazioni strutturali del glomerulo (*aumento della matrice extracellulare, ispessimento della membrana basale, espansione mesangiale, fibrosi*).

L'*iperfiltrazione glomerulare* è considerata la prima conseguenza del danno glomerulare ed è dovuta all'iperglicemia persistente, infatti l'iperglicemia cronica determina un incremento del flusso plasmatico renale e conseguentemente un'*iperfiltrazione glomerulare* (il glucosio che passa il filtro glomerulare insieme all'acqua e al sodio viene riassorbito in eccesso con il sodio a livello del tubulo prossimale, pertanto l'urina che arriva alla macula densa è povera di sodio e poiché esiste nel rene un *bilancio glomerulo-tubulare*, per poter compensare l'aumentato riassorbimento di sodio si instaura un incremento del flusso plasmatico renale e come conseguenza avremo un'*iperfiltrazione glomerulare*).

Fattori responsabili dell'*iperfiltrazione glomerulare* sono quindi l'aumentato flusso plasmatico glomerulare, che in parte dipende anche dalla vasocostrizione dell'arteriola efferente (indotta dalla *angiotensina II*) e l'aumentato gradiente pressorio intracapillare, ma anche l'attivazione abnorme della PKC (PROTEIN-KINASE C).[60][79]

Il secondo fattore patogenetico della glomerulopatia diabetica è rappresentato da **alterazioni strutturali della membrana basale glomerulare**, dovute ad una ridotta sintesi di proteoglicani (acido ialuronico ed eparansolfato), e degli endotelioцити: ciò comporta una riduzione delle cariche negative sulla superficie della membrana basale, e sugli endotelioцити, con perdita della perm-selettività fisiologica che respinge e non fa filtrare le albumine attraverso i pori del setaccio glomerulare. Pertanto l'assenza di cariche negative favorisce il passaggio dell'albumina nelle urine. Alle alterazioni strutturali della membrana basale segue il distacco delle cellule epiteliali (*podociti*) con fusione dei pedicelli e l'espansione della matrice mesangiale.

L'iperfiltrazione glomerulare da una parte e le alterazioni strutturali della membrana basale dall'altra sono quindi in definitiva responsabili di un aumentato traffico di proteine a livello glomerulare (membrana basale e mesangio) che determina alla fine la progressione delle lesioni iniziali. Un danno aggiuntivo deriva dall'**ipertensione arteriosa**, che nei diabetici gioca un ruolo importante nella progressione della nefropatia, infatti la terapia con ACE-Inibitori modifica notevolmente il decorso della nefropatia diabetica, cioè lo rallenta.

Anche una **glicemia non ben controllata** contribuisce ad una più rapida progressione della glomerulopatia dalle fasi precoci fino alla comparsa di una franca microalbuminuria; la presenza di elevati livelli di AGE comporta un aumento della permeabilità vasale ed una aumentata sintesi di matrice proteica a livello glomerulare con successiva sclerosi.[98]

Un ulteriore fattore aggravante è infine una **dieta iperproteica** che favorisce la progressione della glomerulopatia perché aumenta l'iperfiltrazione glomerulare e

quindi l'albuminuria. Man mano che la nefropatia diabetica progredisce essa comporterà una progressiva perdita di unità nefroniche funzionanti, per compenso scatterà una aumentata iperfiltrazione nei glomeruli residui funzionanti con conseguente sovraccarico funzionale e usura degli stessi ed inevitabilmente l'evoluzione sarà verso l'insufficienza renale cronica terminale.

Schematicamente possiamo distinguere quattro fasi nella nefropatia diabetica:

- **Fase preclinica o STADIO DELL'IPERTROFIA E DELL'IPERFILTRAZIONE GLOMERULARE.**

Precocemente, già dopo la diagnosi di DM è possibile riscontrare la comparsa di anomalie strutturali e funzionali a livello renale: si sviluppano cioè *iperperfusion* *glomerulare ed iperfiltrazione renale* che determinano un *incremento della velocità di filtrazione glomerulare* (glomerular filtration rate - GFR o volume del filtrato glomerulare - VFG) e conseguentemente *ipertrofia glomerulare e nefromegalia*. Questo stadio può essere diagnosticato con la *clearance della creatinina* che evidenzia l'incremento del VFG, e con l'*ecotomografia* che evidenzierà la nefromegalia se rapportata con precedenti riscontri ultrasonografici.

[60]

Questo stadio è caratterizzato dall'assenza di sintomatologia clinica, la funzione renale è apparentemente normale ma in realtà si evidenziano poliuria e glicosuria saltuaria e un aumento costante del VFG.

L'escrezione urinaria di albumina (AER) in questa fase è normale non si osserva mai proteinuria né ipertensione.

Questa fase dell'ipertrofia e dell'iperfiltrazione glomerulare è stato stimato duri dai 7 ai 13 anni ed è *reversibile*: in particolare il compenso metabolico ottenuto

nel paziente con DM tipo 1 tramite la somministrazione di insulina determina una riduzione del VFG e delle dimensioni dei reni.[97]

- **Fase della NEFROPATIA INCIPIENTE, dopo circa 13 anni di DM.** I pazienti diabetici iniziano ad eliminare piccole quantità di albumina con le urine (microalbuminuria) e il VFG si riduce.

La **microalbuminuria** è il marker di laboratorio caratteristico di questa fase, mentre gli indici di funzionalità renale sono ancora nella norma.

La microalbuminuria è per definizione la presenza di 30 – 300 mg/die di albumina nella raccolta delle urine delle 24 ore o di 30 – 300 ng/mg di creatinina in un campione di urine (*albumin excretion ratio*).[60]

La comparsa di microalbuminuria indica la presenza di nefropatia iniziale ed è indice di progressione verso la proteinuria franca (>300 mg/die) cioè va considerata un fattore predittivo del futuro sviluppo di una nefropatia diabetica conclamata (stadio successivo ed irreversibile).

Il riscontro di microalbuminuria è il principale segno della glomerulopatia iniziale perché indica la presenza di una lesione renale “*precoce*” e separa gli stadi reversibili (stadio dell’ipertrofia e dell’iperfiltrazione glomerulare e stadio della microalbuminuria) dagli stadi successivi ed irreversibili che evolvono inevitabilmente verso l’uremia terminale.

- **Fase clinica o STADIO DELLA NEFROPATIA CONCLAMATA.** Dopo 10-20 anni dall’inizio della malattia si arriva al quadro clinico conclamato caratterizzato da *proteinuria franca e macroalbuminuria* (escrezione urinaria di albumina >300 ng/min)

nonché da una progressiva riduzione del VFG, che raggiunge valori molto bassi, intorno a 30 ml/min, e dà ipertensione arteriosa.

La *Nefropatia Conclamata* può essere ben diagnosticata attraverso il riscontro di macroalbuminuria, un VFG via via decrescente, ritenzione azotata, e riduzione del peso specifico delle urine; inevitabilmente l'evoluzione sarà, in assenza di terapia antipertensiva, verso l'insufficienza renale cronica terminale (ESRD).

L'insufficienza renale si manifesta in genere in pazienti diabetici in media dopo circa 7 anni dalla comparsa di una proteinuria franca.

- **Fase dell'*UREMIA*, caratterizzato dalla presenza di ESRD che evolve verso l'uremia.** Questa fase necessita di terapia sostitutiva: *emo-* o *peritoneodialisi*, ma nonostante la terapia dialitica venga instaurata precocemente, la mortalità dei pazienti diabetici è superiore rispetto ad altri pazienti con uremia terminale.

Da quanto esposto sopra e visto che l'evoluzione della nefropatia diabetica conduce ad una condizione irreversibile, l'ESRD, è chiaro che l'unica terapia ottimale della nefropatia diabetica resta ancora oggi la prevenzione.

La microalbuminuria, indice di "*lesione renale precoce*", dovrebbe essere identificata in stadi precoci, quando può ancora essere corretta mediante controllo glicemico e terapia anti-pertensiva.[99]

La diagnosi di *nefropatia incipiente* si basa sul riscontro di *microalbuminuria* con la striscia sensibile (ALBUSTIX – *metodo semiquantitativo*) sulle urine fresche del mattino o sulla raccolta delle 9 ore della notte o sulle 24 ore.

Se la microalbuminuria è assente è utile effettuare il controllo ogni anno, se invece è presente è consigliabile eseguire per conferma il dosaggio quantitativo sulle urine

delle 9 ore della notte (oscilla tra 20 e 200 µg/min) o delle 24 ore (oscilla tra 30 – 300 mg/24 ore).[97]

La presenza di microalbuminuria in due o tre dosaggi quantitativi consecutivi o a distanza di tre o sei mesi sono sufficienti per giungere alla diagnosi di nefropatia diabetica incipiente e visto che questa è una *fase reversibile*, al fine di evitare il peggioramento della funzione renale va iniziata tempestivamente la prevenzione, che si basa sull'ottimizzazione del controllo glicemico (*terapia insulinica*), sull'ottimizzazione della pressione arteriosa (*ACE-INIBITORI O ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ENZIMA ACE*) e su una *dieta ipoproteica*.

In tutti i pazienti diabetici comunque, a prescindere dalla presenza o meno di microalbuminuria, attraverso il controllo metabolico, la restrizione proteica con la dieta, il controllo dei valori pressori, l'esercizio fisico e l'abolizione del fumo, è possibile fare prevenzione primaria, ossia evitare che un paziente *normoalbuminurico* diventi *microalbuminurico* e prevenzione secondaria, cioè impedire che dalla *nefropatia silente* si passi a quella *conclamata*. [94][4][60]

Recenti studi dimostrano però che nelle fasi iniziali della nefropatia un migliore controllo glicemico riesce a correggere l'iperfiltrazione glomerulare e la microalbuminuria ma successivamente, quando la proteinuria diviene permanente, non potrà arrestare più la progressione verso l'ESRD e in questi casi l'unico modo per rallentare la discesa del VFG e ritardare quindi l'inizio del trattamento emodialitico sostitutivo sarà ridurre l'apporto alimentare di proteine ed instaurare una terapia con ACE-INIBITORI per ridurre l'entità della proteinuria e per prevenire l'insorgenza di glomerulosclerosi.[97]

Intervenendo con un trattamento terapeutico adeguato dell'ipertensione arteriosa è possibile raddoppiare il periodo di tempo richiesto per lo sviluppo dell'insufficienza renale cronica terminale. Gli ACE-INIBITORI e/o i SARTANI sono i migliori farmaci antipertensivi per il paziente diabetico perché oltre ad abbassare i livelli pressori, migliorano la perm-selettività della membrana glomerulare e soprattutto, al contrario di altri farmaci antipertensivi, non interferiscono sulla sensibilità insulinica, né alterano in senso aterogeno i lipidi plasmatici.

La terapia con ACE-INIBITORI è efficace anche in presenza di microalbuminuria, infatti dopo un anno di trattamento l'escrezione urinaria di albumina si normalizza in circa il 50% dei pazienti microalbuminurici con pressione arteriosa ancora nei limiti, quindi la terapia con ACE-INIBITORI sembrerebbe poter arrestare la progressione della nefropatia diabetica.[4]

- *Dermopatia Diabetica*

Il diabete, patologia dalle molte sfaccettature, si associa frequentemente a patologie cutanee, tanto che durante il decorso della malattia le manifestazioni cutanee si presentano nel tempo in quasi la totalità dei pazienti.

Le manifestazioni cutanee nel diabete possono essere tardive, accompagnare o precedere la malattia, o anche essere presenti in fase pre-clinica.

È ormai noto da tempo che la cute si comporta come un “*organo-spia*” della malattia diabetica, esistono sicuramente dei rapporti tra dermatopatia e diabete, tuttavia ancora oggi non sono del tutto chiari i meccanismi patogenetici che portano alla

comparsa di lesioni cutanee.[100] Sicuramente le alterazioni del metabolismo glucidico, così come sono in grado di ripercuotersi nel soggetto diabetico su altri organi e apparati, possono determinare alterazioni cutanee danneggiando sia la struttura anatomica che la funzionalità cutanea.

La dermatopatia diabetica sembrerebbe dovuta alla microangiopatia diabetica cutanea e ad alterazioni della circolazione periferica conseguente alla contemporanea presenza di macroangiopatia, nonché anche a traumi locali, e questi fattori sono in grado di agire tutti sinergicamente.

Anche la cute apparentemente sana viene colpita da modifiche cito-architettoniche e vascolari progressive: nel DM tipo 1 a causa della glicosilazione del collagene, che riduce la solubilità di questa proteina fondamentale per un'adeguata funzione del derma; mentre nel DM tipo 2 probabilmente a causa dell'azione diretta dell'insulina, gli elevati livelli di insulina infatti stimolerebbero i recettori IGF dei fibroblasti e dei cheratinociti determinando alterazioni strutturali e funzionali nelle fibre collagene del derma che, in aggiunta ai danni microangiogenetici determinano ispessimento della cute e chiazze discromiche, nonché ipercheratosi ed ispessimento ungueale dei piedi.

La DERMOPATIA DIABETICA o "*Sindrome della gamba macchiata*" è la manifestazione cutanea diabetica più comune, essendo stata riscontrata nei diabetici in percentuali variabili dal 4,7 al 20,2%, con prevalenza nel sesso maschile in rapporto di 2:1. [97]

È più frequente nei diabetici dopo i trent'anni, ma è stato riportato anche il caso di un paziente più giovane, di soli 15 anni. La dermatopatia non costituisce peraltro un segno patognomonico di DM quando ne precede l'esordio evidente.

La dermatopatia diabetica inizia con manifestazioni petecchiali o purpuriche, cutanee o mucose, che più comunemente si riscontrano in diabetici di vecchia data, spesso indipendentemente dalla gravità e dal grado di compenso della malattia.

Queste lesioni iniziano come delle papule ovalari o rotondeggianti, leggermente rilevate, miliari e poi lenticolari, di color rosso cupo, non pruriginose né dolenti.

Di solito sono multiple, possono essere disseminate in tutto il corpo ma nella maggior parte dei casi si localizzano preferenzialmente agli arti inferiori (plateau tibiale) e sulla superficie anteriore delle cosce dove spiccano sul pallore e sull'ipotrofia, sul dorso dei piedi e sui segmenti distali degli arti superiori.

Spesso sono bilaterali e simmetriche, caratteristiche sono quelle sulla superficie anteriore delle gambe (“*shin spots*”, cioè macchie tibiali).

Le lesioni, prima papulose leggermente rilevate, tendono successivamente ad appiattirsi e si ricoprono di squamo-croste scure, e infine vanno incontro a cicatrizzazione, residuando un'intensa pigmentazione emosiderinica e melanica, la quale va attenuandosi poi lentamente mentre altre lesioni compaiono.[101]

A livello istologico nel derma papillare si riscontrano chiari segni di microangiopatia diabetica: un ispessimento della membrana basale dei capillari, sclerosi della media arteriolare e sclerosi diffusa del derma.

La dermatopatia difficilmente regredisce spontaneamente, tanto meno in seguito a terapia ipoglicemizzante.

In questo contesto, assai utile per la diagnosi è la *capillaroscopia*, eseguita generalmente sulla plica ungueale o sulla pelle, che consente di individuare e studiare accuratamente le precoci anomalie morfo-funzionali del microcircolo.[102]

Il suo impiego in campo clinico risale all'inizio del secolo scorso, ma è rimasto prevalentemente confinato alla ricerca fino a circa 20 anni fa.

Oggi la capillaroscopia viene considerata una "indagine di routine" in molte affezioni cutanee e sistemiche ed in particolare nella sclerodermia.

- *Microangiopatia Coronarica*

La disfunzione endoteliale, come abbiamo precedentemente esposto è caratterizzata da uno squilibrio tra produzione di sostanze vasodilatatrici e sostanze vasocostrittrici da parte dell'endotelio, e svolge un ruolo fondamentale nella patogenesi delle complicanze vascolari del diabete, inclusa la microangiopatia.

L'endotelio elabora fisiologicamente una grande quantità di sostanze paracrine che intervengono nella regolazione della omeostasi vascolare (NO, ET-1, TXA, PGE₂, fattori di crescita ecc.).

Tali sostanze agiscono localmente, sia sulla parete che nel lume dei vasi, ed hanno un'azione rapida sulla regolazione del tono vascolare, sull'attività delle piastrine e sui fattori della coagulazione, mentre esercitano una influenza di maggiore durata sulla migrazione e proliferazione cellulare e sulla risposta infiammatoria vascolare.[103][104]

Le sostanze paracrine esercitano un'azione alcune di tipo inibitorio, altre di tipo eccitatorio, per cui la risultante di tutti gli effetti dei fattori endoteliali è quella di mantenere normali il tono vascolare e la fluidità del sangue e quella di limitare la risposta infiammatoria vascolare e la proliferazione delle cellule muscolari lisce.

In presenza però di fattori di rischio, l'endotelio adotta un fenotipo che facilita la trombosi, la vasocostrizione (indotta dall'acetilcolina e anche dall'insulina nel diabetico), e la formazione di lesioni aterosclerotiche.[105]

Il disadattamento del fenotipo endoteliale si rende manifesto sia nel circolo coronarico che in quello periferico, e di solito appare già prima che compaia una franca aterosclerosi e si associa sia con i tradizionali fattori di rischio, quali la ipercolesterolemia, l'ipertensione arteriosa, ed il diabete mellito, sia con i nuovi fattori di rischio emergenti quali l'iper-omocisteinemia, l'obesità, e l'infiammazione sistemica.[101]

La disfunzione endoteliale altera la risposta vascolare normale determinando prevalentemente vasocostrizione, che diviene quindi "patologica"; la compromissione della vasodilatazione endotelio-mediata si rende evidente sia nel circolo sistemico che in quello coronarico.

Ciò è provato dal fatto che gli interventi che mirano alla correzione dei fattori di rischio (ad esempio, terapia ipolipemizzante, ACE-Inibitori, abolizione del fumo ed esercizio fisico) migliorano la vasodilatazione endotelio-dipendente sia nel circolo coronarico e che in quello sistemico.[106][107] Anche l'endotelio coronarico, così come quello periferico, è capace di modificare il tono vascolare, il calibro distrettuale e la quantità del flusso ematico regionale in relazione con i cambiamenti dell'ambiente locale e delle richieste metaboliche, ma oltre alle sostanze vasoattive di derivazione endoteliale intervengono qui nella regolazione del tono vascolare anche una grande varietà di stimoli costrittori e dilatatori sistemici, come ad esempio l'acetilcolina, che, agendo direttamente sull'endotelio "normale", cioè funzionalmente non lesa e senza aterosclerosi, provoca vasodilatazione.

Per cui in condizioni normali l'azione vasodilatatoria basale è dovuta all'attività tonica dell'ossido nitrico (vasodilatatore) sulle arterie coronariche epicardiche e sui microvasi coronarici, e tale attività basale è diminuita nell'aterosclerosi; anche l'acetilcolina ha una azione vasodilatante di base, sempre dovuta alla attivazione della NO-sintasi endoteliale e alla conseguente produzione di NO, ma nel diabetico dove esiste di per sé, vista la presenza di disfunzione endoteliale, una ridotta produzione di NO, prevarrà l'effetto vasocostrittore diretto dell'acetilcolina sulle cellule muscolari lisce vasali (*recettori muscarinici*) sia nelle arterie coronarie sia nel circolo arterioso periferico ed è minore l'effetto vasodilatatore endotelio-dipendente indotto dall'aumento del flusso arterioso distrettuale: tutto ciò diminuisce il diametro dei segmenti prossimali e distali dei vasi coronarici epicardici, aumenta la resistenza vascolare coronarica nel microcircolo sia nei soggetti sani che in quelli con aterosclerosi.

Quindi si evince che la microangiopatia diabetica tramite la sola disfunzione endoteliale, e quindi anche in assenza di una aterosclerosi concomitante[108], con stenosi delle arterie coronarie, può condurre attraverso un aumento delle resistenze vascolari coronariche e una riduzione del diametro vasale ad una condizione di cardiopatia ischemica cronica ancora più facile a verificarsi se coesiste ipertensione arteriosa, anomalia dell'onda retrograda e conseguenziale ridotta perfusione coronarica in fase diastolica.[109] Analogamente la cronica sofferenza delle cellule di Rouget e la collagenizzazione dell'interstizio cardiaco comportano disfunzione diastolica miocardica, che in passato si riteneva fosse esclusiva dei pazienti con macroangiopatia coronarica.[8][110][111][112][113]

L'ossido nitrico (NO) possiede, oltre alle proprietà vasodilatatorie, anche proprietà anti-aterogene quali l'inibizione della aggregazione piastrinica, la prevenzione della proliferazione delle cellule muscolari lisce, la riduzione della perossidazione lipidica e la inibizione della espressione di molecole di adesione.[114]

Pertanto la perdita di ossido nitrico non solo altera il tono vascolare, ma diventa una condizione favorente la formazione della placca aterosclerotica.

Oltre al deficit di NO anche altri fattori possono danneggiare la funzione endoteliale compromettendo la capacità di vasodilatazione endotelio-mediata, e molti di essi sono ancora oggi oggetto di studio.

Una delle ipotesi più interessanti concerne l'aumentata produzione dei radicali dell'ossigeno, specie nella parete vasale.

In particolare, il superossido di O₂ reagisce rapidamente con l'Ossido Nitrico provocando la formazione dell'*anione perossinitrito* e la perdita della bioattività dell'ossido nitrico[115][116][117][118] e inoltre innesca un danno ossidativo sui miocardiociti con disfunzione della depolarizzazione e grave rischio di aritmie per instabilità elettrica tra zone diverse del miocardio e conseguente comparsa di foci aritmogeni.

Recentemente si è dimostrato che questi radicali di O₂ possono ossidare la tetraidrobiopterina, un cofattore critico per la sintasi dell'ossido nitrico, di conseguenza, molte sostanze antiossidanti quali la vitamina C, il glutatione, il probucol[119] potrebbero essere efficaci nella correzione della disfunzione endoteliale migliorando la biodisponibilità dell'ossido nitrico e ripristinando in tal modo la vasodilatazione endotelio-dipendente.

Anche l'attività fisica costante e moderata ha tra i tanti suoi effetti benefici, un miglioramento del danno microangiopatico.

L'ENDOTELINA-1 (ET-1), come l'NO gioca sembra giocare pure un ruolo importante nella genesi della disfunzione endoteliale coronarica e sistemica perché fondamentalmente compromette la fisiologica vasocostrizione endotelio-mediata.[120]
[121]

Nella disfunzione endoteliale vi è un aumento della produzione e dell'attività biologica dell'endotelina-1 (ET-1), un potente peptide vasocostrittore e pro-infiammatorio, che è coinvolto nello sviluppo dell'ipertensione arteriosa e di molte malattie cardiovascolari, tra cui la microangiopatia diabetica.[122]

Nei pazienti con DM tipo 2 sono stati riscontrati livelli elevati di ET-1 e attraverso studi recenti è stato scoperto che il blocco selettivo dei recettori ETA per l'ET-1 da parte di BQ123 (antagonista) incrementa notevolmente la microcircolazione cutanea nei pazienti con microangiopatia.[123][124][125][126]

Questi risultati suggeriscono che l'ET-1, attraverso l'attivazione del recettore ETA, ha un ruolo di fondamentale importanza per la regolazione della microcircolazione periferica nei pazienti diabetici con microangiopatia e sembrerebbe contribuire alla vasocostrizione coronarica, retinica [127] e periferica, e di fatto partecipa anch'essa alla genesi della alterata reattività microvascolare coronarica nei pazienti diabetici che prelude alla *disfunzione diastolica*, anche in questo caso senza partecipazione della aterosclerosi coronarica.[128][129]

Da tempo si è a conoscenza della presenza di una disfunzione microcircolatoria coronarica in pazienti con Sindrome Metabolica e Diabete Mellito, ma attraverso recenti studi si è evinto che nel diabetico sono proprio le alterazioni del microcircolo

coronarico a svolgere un ruolo importante nella patogenesi della disfunzione sistolica e diastolica del miocardio, in assenza di patologie delle arterie coronariche epicardiche: questo dato spiega inoltre l'alta incidenza di insufficienza cardiaca in soggetti diabetici, ipertesi o comunque con sindrome metabolica. [130]

La spiegazione di tutto ciò potrebbe essere ricercata nella complessa interazione esistente nel DM tipo 2 tra insulino-resistenza, iperinsulinemia, iperglicemia, disfunzione endoteliale vascolare e ipertensione arteriosa, fattori tutti che sembrano giocare un ruolo importante nello sviluppo di disturbi funzionali a livello del microcircolo coronarico.

La ridotta sensibilità all'insulina è associata a un modificazione della resistenze arteriose, aumenta le resistenze macro- e microvascolari ed incrementa la disfunzione endoteliale. L'ET-1, perciò, uno dei più potenti vasocostrittori descritto, contribuisce alla disfunzione endoteliale nell'ipertensione arteriosa, nel diabete tipo 2 e nella sindrome metabolica. Nel diabete mellito, il disturbo primario di produzione ET-1 da parte dell'endotelio vascolare è un fenomeno precoce, piuttosto che una conseguenza della fase avanzata della patologia.

In questi ultimi anni si è consolidato il rapporto tra diabete mellito, microangiopatia coronarica e disfunzione diastolica, presente anche in assenza di macroangiopatia coronarica. [131]

Il diabete mellito (DM) è frequentemente associato con lo sviluppo di una *compromissione della funzione diastolica ventricolare sinistra*, conseguenza sia di macro- che di micro-angiopatia coronarica.

È da tempo ampiamente noto la malattia diabetica di per sé accelera il processo di aterosclerosi coronarica e compromette funzionalmente e strutturalmente il

miocardio provocando altresì una disfunzione del microcircolo coronarico e l'insorgenza di cardiopatia ischemica ed insufficienza ventricolare sinistra.

Ma, a prescindere dal danno aterosclerotico, nel microcircolo coronarico di un soggetto diabetico, già nelle fasi iniziali è evidenziabile la presenza di una disfunzione diastolica.

La correlazione tra la disfunzione ventricolare sinistra diastolica (ILVDF - *Impaired Left Ventricular Diastolic Function*) e le malattie coronariche nel soggetto diabetico non è stata studiata a fondo, e viene attribuita in parte all'effetto tossico diretto dell'iperglicemia sui miociti, ma soprattutto alla coesistenza di macro- e microangiopatia coronarica.[132]

Per questo motivo recentemente Escaned et al[133] hanno analizzato il rapporto tra la disfunzione ventricolare sinistra diastolica (ILVDF) in un gruppo di pazienti diabetici, valutata per mezzo dell'*ecocardiografia Doppler*, e il coinvolgimento aterosclerotico e microcircolatorio, valutato con *tecniche di imaging* intracoronariche e fisiologiche, per superare le limitazioni esistenti con la sola valutazione angiografica o la determinazione non invasiva della riserva di flusso coronarico fatta in precedenza.

Questo studio ha confermato l'esistenza di una correlazione tra insufficienza diastolica e compromissione del microcircolo, ma nel contempo ha ribadito invece l'assenza di una correlazione tra disfunzione diastolica e le conseguenze dell'aterosclerosi coronarica, ipotizzata da anni. Escaned et al hanno valutato nei pazienti con DM la relazione esistente tra ILVDF e due diversi elementi della circolazione coronarica: i vasi epicardici da un lato e il microcircolo dall'altro: nei vasi epicardici predomina la formazione dell'ateroma, con conseguente obliterazione

del lume, trombosi ricorrente, embolizzazione distale, e micro-infarti clinicamente silenti; mentre la compromissione del microcircolo coronarico deriva dall' intrinseco effetto tossico dell'iperglicemia cronica e dalla formazione di radicali liberi, ad essa conseguente, che causano l'insorgenza di disfunzione endoteliale, ispessimento delle arteriole, rarefazione dei capillari e fibrosi perivascolare interstiziale miocardica.

Vista la complessità dello studio di Escaned et al e la valutazione solo di un piccolo numero di pazienti, questi risultati dovrebbero essere considerati oggi come una nuova ipotesi patogenetica, che andrebbe in futuro ulteriormente approfondita tramite altri studi, ma i dati ottenuti sono molto esaustivi e portano ad una nuova valutazione della microangiopatia diabetica, la quale avrebbe un ruolo non minoritario, come si riteneva in passato, nella genesi della disfunzione diastolica del paziente diabetico.

Da tempo diverse evidenze cliniche e sperimentali hanno dimostrato inoltre che il diabete mellito di lunga durata si associa sicuramente allo sviluppo di alterazioni funzionali dei piccoli vasi di resistenza coronarici, ma il riscontro delle medesime alterazioni anche in giovani pazienti, con diabete diagnosticato da poco, ha posto il sospetto che anche nella genesi di tali modificazioni funzionali ci potesse essere un coinvolgimento precoce del microcircolo coronarico.

Al fine di chiarire questi dubbi G. Nosso et al[134] hanno valutato la capacità vasodilatatoria del microcircolo coronarico, espressa dalla *riserva di flusso coronarico* (RFC) in un gruppo di giovani pazienti con DM tipo 1, con breve durata di malattia, esenti da fattori di rischio cardiovascolare e in assenza di complicanze micro- e macrovascolari, allo scopo di evidenziare la presenza di precoci alterazioni del microcircolo coronarico.

I risultati di tale studio hanno dimostrato che la capacità vasodilatante del microcircolo coronarico, espressa dalla RFC, è risultata nella norma, suggerendo che le alterazioni del microcircolo coronarico si sviluppano in una fase più avanzata della malattia diabetica e/o in presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

Come sappiamo bene la malattia diabetica determina alterazioni anche a carico dei piccoli vasi in diversi distretti dell'organismo (retina, reni, nervi), per cui è ragionevole ipotizzare che anche il microcircolo coronarico possa essere bersaglio degli effetti sfavorevoli dell'iperglicemia cronica e delle altre alterazioni metaboliche associate alla malattia diabetica.

Diversi studi hanno dimostrato una ridotta capacità di vasodilatazione del microcircolo coronarico in pazienti con diabete sia tipo 1 sia tipo 2, pur in assenza di lesioni dei grossi rami epicardici.[135][136]

Più recentemente, è stata confermata la presenza di alterazioni funzionali del microcircolo coronarico nei pazienti diabetici con lunga durata di malattia e ed è stato dimostrato che queste alterazioni si associano alla presenza di altre concomitanti complicanze microvascolari, come la retinopatia o la neuropatia autonoma, che a sua volta compromette molto la funzionalità cardiaca, e l'equilibrio elettrofunzionale.[60][76][137]

Resta però ancora da chiarire se le alterazioni del microcircolo coronarico siano identificabili in una fase iniziale della malattia diabetica in assenza di complicanze macrovascolari e microvascolari.

La *microangiopatia coronarica* è fortemente sospetta quando, in assenza di evidenti lesioni macroangiopatiche del circolo coronarico tramite *coronarografia*, sono presenti note cliniche di severa ischemia cardiaca, quali alterazioni elettro-

cardiografiche, aritmie, ed alterazioni ecocardiografiche, che mettono in evidenza ipocinesie di alcuni distretti del miocardio molto sospette per ischemia. Talora, sempre all'*ecocardiografia* è evidente un alterato rapporto tra onda E ed onda A (rapporto E/A), segno inequivocabile di disfunzione diastolica, come abbiamo ben visto nel capitolo della fisiopatologia; nel monitoraggio del paziente diabetico sia di tipo 1 che di tipo 2, contestualmente alla terapia di base (dieta ed esercizio fisico) e alla eventuale terapia farmacologica (farmaci ipoglicemizzanti orali oppure insulina), il primo obiettivo è quello di evitare i picchi iperglicemici (ma anche ipoglicemici), cioè attuare nei limiti del possibile un buon controllo metabolico che è forse l'unico presupposto in grado di ridurre l'entità e la gravità delle complicanze degenerativo-croniche, o quanto meno di ritardarne l'evoluzione, insieme ad un adeguato controllo della pressione arteriosa.

A tal fine il frequente controllo dei valori glicemici, la periodica valutazione dell'emoglobina glicosilata (che è sicuramente la migliore *spia* di squilibrio glicemico), il controllo di quadri dislipidemici e dell'ipertensione arteriosa sono i principali obiettivi che il medico diabetologo e l'internista devono raggiungere.

Se non si dimentica il presupposto che il diabete mellito è, a tutti gli effetti, oltre che una malattia metabolica anche una malattia vascolare quasi sempre gravata da evoluzioni peggiorative, va attuata una attenta e periodica valutazione cardiovascolare (ECG, ECOCOLOR-DOPPLER ARTERIOSO, ECOCARDIOGRAMMA, FLUORANGIOGRAFIA RETINICA, OCT) e oltre ai suddetti esami, ci si avvale anche di esame oculistico del fondo oculare, periodica determinazione della microalbuminuria e degli indici di funzionalità renale, specie clearance creatinina (per valutare il VFG) e peso specifico delle urine.

La microalbuminuria in particolare va valutata nel modo corretto, cioè con almeno tre determinazioni consecutive nelle 24 ore e tenendo conto di eventuali eccessi di attività fisica (l'affaticamento, infatti, fisiologicamente può comportare microalbuminuria a seguito dell'attivazione simpatica e del flusso eccessivamente tumultuoso che ne deriva nel circolo renale, con possibilità di "fuga" dell'albumina nella pre-urina malgrado l'assenza di compromissione patologica della permselectività dell'endotelio).

La micro- e la macroalbuminuria sono essenziali per la diagnosi di nefropatia diabetica, e più in generale la microalbuminuria va oggi intesa come segno in equivoco di disfunzione endoteliale vascolare in genere,[138] ed è sicuramente predittiva anche dei temibili eventi cardio-vascolari correlati con l'ischemia acuta e cronica.

Un altro segno di danno vascolare globale (macro- e microangiopatico) è, nel maschio giovane, la impotenza sessuale non ascrivibile ad altre cause note.[139]

La CAPILLAROSCOPIA non è ancora diffusa su larga scala, ma tuttavia promette, se interpretata correttamente, di essere molto utile per la diagnosi di microangiopatia. Oggi pertanto la diagnosi di microangiopatia è affidata per lo più a specialisti (oculisti, nefrologi) e basata su esami strumentali, ma il dato forse più importante è saper cogliere, capire e ben interpretare le conseguenze cliniche di queste complicanze, che si traducono nella generica sofferenza di organo e nella precoce degenerazione e invecchiamento di vari organi e tessuti. Basti pensare all'artrosi, che nel diabetico inveterato è più precoce e più grave in conseguenza della maggiore sofferenza della cartilagine articolare che consegue alla microangiopatia dei vasi

sinoviali e si esprime con una degenerazione più precoce e più grave del tessuto cartilagineo.

La gravità, l'importanza e i costi umani e sanitari di patologie quali cecità da retinopatia e insufficienza renale terminale fanno ben capire la necessità assoluta della prevenzione di queste temibili complicanze, altrettanto temibili quanto l'infarto acuto del miocardio, o l'ictus cerebrale o la demenza vascolare, etc, che sono tra l'altro pure epifenomeni di macro- e micro-angiopatia diabetica.

TERAPIA

Una terapia patogenetica per la microangiopatia diabetica purtroppo a tutt'oggi non esiste, dopo il ritiro dal commercio del TOLRESTAT[140], inibitore della glicosilazione enzimatica, e l'impossibilità di utilizzare l'AMINOGUANIDINA, inibitore della glicosilazione non enzimatica, a causa della sua notevole tossicità in vivo; anche gli ANTIOSSIDANTI DI SINTESI hanno dimostrato modesta o scarsa utilità.[141][142]

Più recentemente è stato utilizzato un derivato dell'Aminoguanidina, denominato PIMAGEDINE (Aminoguanidina HCC), i cui risultati preliminari sembrano assai incoraggianti, soprattutto per la prevenzione della retinopatia, ma anche della nefropatia.[143][144][145]

In ogni caso un adeguato trattamento della microangiopatia non può prescindere dalla terapia di base del Diabete Mellito, che oltre ad ottenere un buon controllo glico-metabolico è volta anche a rallentare la progressione e ridurre la gravità delle complicanze croniche, direttamente correlate alla durata della malattia e al grado di glucotossicità cui l'organismo è esposto.[146]

Il primo approccio nel trattamento del diabete mellito è di tipo non farmacologico, e prevede un cambiamento radicale dello stile di vita del paziente, rappresentato innanzitutto da una congrua alimentazione che privilegi cioè cibi a basso indice glicemico, onde evitare i deleteri picchi iperglicemici; e da una moderata ma costante attività fisica, capace di incrementare fisiologicamente l'insulino-sensibilità periferica, e pertanto capace di ridurre il fabbisogno di insulina.[147]

Qualora solo attraverso la dieta e l'esercizio fisico non si ottenga un buon controllo glicemico si passerà alla terapia farmacologica, che dovrà essere gradualmente pianificata in base ai valori della glicemia, a digiuno e post-prandiale, dell'Hb glicosilata e in relazione anche alle comorbidità e alle esigenze del paziente.

Il trattamento del diabete di tipo 2, a differenza di quello di tipo 1 che è basato sull'uso esclusivo di insulina, prevede l'impiego di *ipoglicemizzanti orali*: segretagoghi dell'insulina, come le SULFANILUREE e le GLINIDI (che comportano un minore rischio di indurre ipoglicemia rispetto alle prime), farmaci insulino-sensibilizzanti, come le BIGUANIDI ed i TIAZOLIDINEDIONI, eventualmente associati ad INIBITORI DELLE α -GLUCOSIDASI INTESTINALI come l'Acarbosio, che riducono l'assorbimento di glucosio e quindi il rischio di picchi iperglicemici post-prandiali.

Gli ipoglicemizzanti orali vengono generalmente usati da soli, o in associazione fra loro e anche con l'insulina, per ottenere un sinergismo che consenta di migliorare il controllo glicemico e aumentare l'efficacia della terapia.

In aggiunta alla terapia ipoglicemizzante non va ovviamente trascurata l'associazione di farmaci capaci di rallentare la progressione dei danni d'organo che la microangiopatia comporta, come ACE-INIBITORI, BETA-BLOCCANTI, SARTANI, specie se c'è anche ipertensione arteriosa, nonché farmaci volti a trattare eventuali patologie concomitanti, come gli ANTI-DISLIPIDEMICI.

Con i moderni schemi di terapia sia la sopravvivenza e che la qualità della vita del paziente diabetico hanno subito nell'ultimo decennio miglioramenti significativi.

Nel corso degli ultimi anni inoltre sono stati introdotti nuovi farmaci per il trattamento del DM come i FARMACI ATTIVI SUL SISTEMA INCRETINICO (le incretine e gli

inibitori della dipeptil-peptidasi IV, enzima proteolitico la cui inibizione aumenta le concentrazioni plasmatiche delle incretine) e gli ANALOGHI DELL'AMILINA.

Queste due nuove classi di farmaci sfruttano ambedue dei meccanismi d'azione finora trascurati dagli antidiabetici classici: l'effetto incretinico, che appare compromesso nel DM tipo 2, e il ruolo dell'amilina nella regolazione dell'omeostasi glicemica post-prandiale.

Gli analoghi del peptide glucagone-simile 1 o incretine (GLP-1 "nativo", EXENATIDE, LIRAGLUTIDE) e gli inibitori della dipeptil-peptidasi IV (SITAGLIPTIN, VILDAGLIPTIN), mimano o potenziano l'effetto incretinico, cioè la marcata stimolazione del rilascio di insulina determinata dall'assunzione di cibo, e inoltre inibiscono il rilascio di glucagone e pertanto riducono la gluconeogenesi epatica (e abbassano la glicemia).

Le INCRETINE sembrano molto efficaci nell'aumentare la secrezione di insulina da parte delle β -cellule pancreatiche, si sono rivelate anche capaci di arrestare e/o ritardare il progressivo decadimento della funzione pancreatica riducendo l'apoptosi β -cellulare, e vista la loro attitudine a ridurre i picchi iperglicemici post-prandiali sono dei farmaci particolarmente adatti ai diabetici di tipo 2, la cui storia naturale esordisce proprio con iperglicemia post-prandiale. **[148]**

Azione analoga hanno gli INIBITORI DELLA DDP-4, il cui uso sperimentale in monoterapia in soggetti precedentemente trattati con dieta ed esercizio fisico ha determinato un miglioramento del controllo metabolico con un significativo decremento dell'Hb A1c. **[149]**

Il loro effetto ipoglicemizzante è legato all'aumento delle concentrazioni plasmatiche delle incretine; la loro notevole efficacia, la sicurezza e l'assenza di effetti collaterali tipici degli antidiabetici classici come le crisi ipoglicemiche, rendono gli inibitori

della DPP-4 delle molecole utilizzabili sia come farmaci di prima scelta che di associazione nella terapia del diabete mellito di tipo 2.[150]

L'AMILINA è invece un ormone secreto con l'insulina dalle cellule β -pancreatiche, e il suo rilascio è significativamente depresso nel DM.

Anche l'amilina, come le incretine, sembra coinvolta nella regolazione dell'omeostasi glicemica e sopprime la secrezione indotta dal cibo del glucagone e rallenta lo svuotamento gastrico e lo studio dei suoi effetti fisiologici ha condotto alla genesi di analoghi dell'amilina come la PRAMLINTIDE, una nuova classe di ipoglicemizzanti approvati dalla FDA (Food and Drug Administration) per il trattamento di pazienti con DM tipo 2 che non abbiano raggiunto un adeguato controllo glicemico malgrado la somministrazione di insulina e/o sulfaniluree e/o metformina.[148]

Per quanto riguarda le ripercussioni d'organo della microangiopatia, e cioè la retinopatia, la nefropatia e la dermatopatia, come ampiamente esposto in precedenza, la terapia ottimale è la *prevenzione*.

L'identificazione della microalbuminuria in uno stadio precoce, e cioè dello stadio di nefropatia incipiente, rappresenta un campanello d'allarme e impone una terapia con ACE-INIBITORI, ed eventualmente altri ANTI-IPERTENSIVI perché è noto che uno stretto controllo dell'iperglicemia e dell'ipertensione arteriosa rallenta la progressione della nefropatia iniziale verso la ESRD.[97]

Un nuovo approccio nella terapia della nefropatia diabetica prevede l'utilizzo di *farmaci bloccanti la Protein-Chinasi C* (PKC), un importante mediatore del danno renale indotto dalla glucotossicità attraverso la sintesi di diacilglicerolo, e uno dei farmaci che ha dato risultati interessanti è la RUBOXISTAURINA, che tuttavia è ancora in fase di sperimentazione clinica.[151]

Un altro farmaco premettente per la terapia della nefropatia diabetica è il SULODEXIDE, che consiste in una miscela di quattro glicosaminoglicani (GAG), soprattutto eparansolfato.[91]

I GAG sono componenti importanti della membrana basale glomerulare e la diminuzione dell'eparansolfato, suo principale componente, riscontrata nel diabete contribuisce all'aumentata escrezione urinaria di albumina. Sulodexide ha un'azione favorevole sul rene perché riduce l'escrezione urinaria di albumina (AER) antagonizzando l'attività dell'eparanasi-1, enzima che contribuisce alla degradazione dell'eparansolfato e che è iperespressa in condizioni di iperglicemia.[91]

Anche per la retinopatia la terapia ottimale è la prevenzione: un controllo intensivo della glicemia e della pressione arteriosa ritarderà lo sviluppo e la progressione della retinopatia, e la terapia con ACE-INIBITORI si è dimostrata capace di migliorare l'evoluzione delle lesioni retiniche sia nei diabetici ipertesi che normotesi.[94]

In caso di retinopatia conclamata non si potrà che intervenire con la FOTO-COAGULAZIONE LASER al fine di conservare la vista: lo scopo del trattamento laser nella retinopatia non proliferante è quello di distruggere le zone ischemiche per ridurre il rischio di neo-angiogenesi ed emorragie vitreali.[96]

Sono disponibili per la retinopatia altri farmaci più attivi: il TRIAMCINOLONE ACETONIDE (Kenacort) è un cortisonico usato per via intravitreale, che si è dimostrato capace di inibire la neovascolarizzazione, ha inoltre azione antinfiammatoria, ed è efficace nel ridurre l'edema maculare diabetico; la RUBOXISTAURINA è un inibitore specifico della protein-chinasi C beta (PKC β), è il capostipite di una nuova classe di farmaci in sperimentazione per il trattamento della retinopatia, della neuropatia e della nefropatia; gli ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-VEGF (fattore di crescita dell'endotelio

vascolare) capaci di contrastare la tendenza alla neovascolarizzazione e le sue deleterie conseguenze a livello retinico e vitreale.[152][153]

Questi ultimi in particolare sembrano essere i più promettenti: infatti sono capaci di migliorare in modo significativo sia la qualità della vita che la funzione visiva. Il primo anticorpo monoclonale entrato in commercio è stato l'AVASTINA (Bevacizumab), poi ne furono sviluppati altri come LUCENTIS (Ranibizumab)[154], già approvato ed usato per il trattamento della degenerazione maculare senile, che oggi è ampiamente usato per il trattamento della retinopatia diabetica; entrambi vengono iniettati direttamente all'interno dell'occhio (iniezioni intra-vitreali).[155]

Un obiettivo terapeutico sicuramente molto utile riguarda la protezione dell'endotelio, così marcatamente danneggiato nel diabete mellito: sono stati utilizzati gli anti-ossidanti, il sulodexide, i mesoglicani (eparinoidi), l'eparina e farmaci che hanno altre indicazioni, ma che comunque sembrano avere effetti pleiotropici utili anche verso le cellule endoteliali (statine, sildenafil, allopurinolo, ecc.), ma con effetti comunque di modesta portata. Particolarmente promettente sembra la TROXERUTINA, sostanza capace di proteggere l'endotelio capillare con le sue azioni anti-edemigene, anti-trombotiche, anti-aggreganti e fibrinolitiche, e probabilmente dotata anche di capacità emoreologiche.[156][157]

Può essere in futuro una terapia di supporto per la nefropatia diabetica.[157]

La collaborazione del paziente, che deve essere ben informato dal medico, è necessaria per la congruità della terapia ed i risultati a lungo termine che si spera di ottenere.

CASISTICA CLINICA

CASO CLINICO N°1

F.D, uomo di 67 anni

- Anamnesi familiare: nonna paterna diabetica, padre morto a 72 anni per IRC e già iperteso, madre deceduta a 76 anni per causa imprecisata, una sorella affetta da sindrome del colon irritabile.

- Anamnesi fisiologica: buon mangiatore, non beve alcolici, ha fumato 20 sigarette al dì fino all'età di 48 anni, professione pensionato, già operaio.

- Anamnesi patologica remota: ricorda gli esantemi dell'infanzia; diabete mellito dall'età di 45 anni trattato con sola dieta ed ipertensione arteriosa dall'età di 40 anni, trattata con NIFEDIPINA e DIURETICI; cardiopatia ischemica cronica riscontrata all'età di 54 anni, trattata mediante rivascolarizzazione con stent (n°2); IRC dall'età di 58 anni. Dislipidemia (incremento di trigliceridi e colesterolo LDL dall'età di 40 anni).

- Malattia attuale: il paziente viene seguito dal nostro Day Hospital per le patologie sopra menzionate (DM di tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemia, IRC)

- Dati di laboratorio:

- Azotemia 68 mg/dl
- Glicemia 140 mg/dl
- Uricemia 7,8 mg/dl
- Creatininemia 1,60 mg/dl
- Creatinina clearance 41 ml/min

- Microalbuminuria 138 μ g/ 24 ore

Questo caso clinico di microangiopatia e di nefropatia diabetica in soggetto iperteso è particolarmente significativo alla luce dell'anamnesi familiare, essendo il padre del paziente deceduto per IRC, cioè esiste familiarità per nefropatia, e in aggiunta diabete da oltre 20 anni, ipertensione arteriosa e dislipidemia da parecchi anni.

Gli accertamenti a carico della retina - esame del fondo dell'occhio, fluorangiografia retinica – sono tutti nella norma.

Pertanto questo caso è di microangiopatia diabetica prevalentemente presente in sede renale, dove il danno va interpretato come sovrapposizione di danno ipertensivo e di danno derivante dalla malattia diabetica, e probabilmente facilitato da una condizione genetica permissiva, come risulta dall'anamnesi familiare.

Altro dato significativo da segnalare è il miglioramento del VFG, dopo attenta dieta ipoproteica ed iposodica (l'ultimo recente rilievo di clearance della creatinina è di 61ml7min), a significare la grande utilità della dieta ipoproteica e normoglicemica per il controllo della evoluzione dell'IRC.

CASO CLINICO N°2

F.O., uomo di 68 anni

- Anamnesi familiare: padre morto a 48 anni per cirrosi epatica, madre deceduta a 72 anni per cardiopatia ischemica e già diabetica con retinopatia.

Una sorella diabetica, un fratello morto per Carcinoma polmonare, coniuge in a.b.s., un figlio diabetico.

- Anamnesi fisiologica: buon mangiatore, beve poco vino ai pasti, fuma 20 sigarette/die dall'età di 18 anni, professione pensionato, già operaio.

- Anamnesi patologica remota: ricorda gli esantemi dell'infanzia.

Ipertensione arteriosa lieve-moderata, diabete mellito dall'età di 58 anni, con gravi turbe della visione insorte dopo circa 8 anni dalla diagnosi.

- Malattia attuale: il paziente è seguito presso il nostro centro di diabetologia e pratica terapia insulinica (UMALOG 8U al mattino, 10 U a pranzo, 10 U a cena; LANTUS 16U alle ore 23,00).

I primi segni di retinopatia risalgono a 4 anni fa, allorché il soggetto ha notato gravi turbe del visus; la retinopatia è stata confermata all'esame del fondo oculare, alla fluorangiografia retinica (FAG) e all'OCT.

Per tali motivi è stato sottoposto a diverse sedute di LASER-TERAPIA e successivamente a terapia con BEVACIZUMAB, ottenendo un notevole miglioramento del visus e dei referti OCT e FAG.

- Dati di laboratorio:

- Azotemia 0,36 mg/dl
- Glicemia 162 mg/dl
- Uricemia 5,7 mg/dl
- Creatininemia 1,20 mg/dl
- Microalbuminuria 40 µg/24ore
- HbA1c 7,2 %

Questo caso clinico è anch'esso peculiare in quanto evidenzia la presenza retinopatia severa, in assenza di altre evidenti localizzazioni. Va detto però che il paziente due anni fa ha avuto un ictus ischemico coinvolgente il talamo, che non ha comportato alterazioni neurologiche evidenti (tipo emiparesi), né turbe motorie o sensitive.

La funzione renale è nella norma pur essendo stato il paziente affetto da ipertensione lieve-moderata. È probabile che l'assetto genetico del soggetto abbia facilitato l'insorgenza di lesioni microangiopatiche retiniche e forse anche encefalopatiche (pregresso ictus cerebrale), senza compromissione renale, né è evidente macroangiopatia (l'Ecocolor-Doppler TSA e arti inferiori è risultato nella norma).

Il miglioramento della retinopatia è da ascrivere probabilmente ad un ben corretto comportamento alimentare e farmacologico (trattamento con INDAPAMIDE + FUROSEMIDE + AMLODIPINA 10 mg/die; ASPIRINA 100mg/die; SINVASTATINA 10mg - EZETIMIBE 10 mg/die) che il paziente ha scrupolosamente osservato.

CASO CLINICO N°3

M.G.,anni 68

- Anamnesi familiare: padre morto a 82 anni per causa imprecisata, madre morta a 83 anni per causa imprecisata e già affetta da arteriosclerosi generalizzata; un fratello affetto da carcinoma vescicale; fratello e sorella affetti da ipertensione arteriosa; una sorella affetta da cardiopatia ipertensiva

- Anamnesi fisiologica: buon mangiatore, beveva regolarmente 2 bicchieri di vino ai pasti fino a 6 anni fa, ha fumato dall'età di 15 anni fino a 59 anni 40 sigarette al giorno; professione sarto, poi ausiliario ospedaliero, in atto pensionato.

- Anamnesi patologica remota: Poliomielite all'età di 5 anni, bronchite cronica da oltre 15 anni, ipertensione arteriosa da circa 10 anni; IMA a 59 anni guarito senza esiti di compromissione della cinetica cardiaca.

Dispepsia ipersecretiva dall'età di 30 anni, ulcera duodenale e ernia iatale da scivolamento diagnosticate 5 anni fa. Poliposi del colon con polipi benigni rimossi per via endoscopica 3 anni fa. Diabete Mellito diagnosticato all'età di 48 anni, dallo stesso periodo sovrappeso e dislipidemie (ipercolesterolemia di media entità, ipertrigliceridemia, riduzione HDL). Ipertensione arteriosa e disfunzione erettile dall'età di 60 anni.

- Malattia attuale: Il paziente dall'età di 48 anni è dislipidemico e diabetico, ha mantenuto livelli di iperglicemia moderati (130-150 mg/dl a digiuno, 160/180 mg/dl in fase post-prandiale), trattata con dieta, ipoglicemizzanti orali a basso dosaggio ed insulina.

All'età di 59 anni, in seguito ad IMA è stato trattato con terapia insulinica; nello stesso periodo di tempo ha manifestato parestesie agli arti inferiori, formicolii, sensazione di calzino ai piedi, e soprattutto senso di freddo a tutti gli arti inferiori: tali sintomi sono stati in parte interpretati come secondari ad una discopatia L5-S1 documentata all'Elettromiografia degli arti inferiori dalla ridotta velocità di conduzione motoria.

L'esame obiettivo degli arti mostra modeste chiazze discromiche alle mani, gli arti inferiori si presentano normali sia all'ispezione che al termotatto.

Il paziente è stato trattato per 10 anni con DIETA IPOCALORICA, INSULINA e TOLRESTAT, dopo detto periodo è stata ottenuta una completa remissione clinica ed elettromiografica della neuropatia somatica periferica, nonché un miglioramento cospicuo della funzione renale con rientro nella norma dei valori di azotemia, creatininemia e della clearance della creatinina.

- Dati di laboratorio:

- glicemia 109 mg /dl
- azotemia 36 mg/dl
- creatininemia 2,3 mg/dl
- clearance creatinina 49 ml/min
- P.A. 165/80 mmHg
- indici di funzionalità epatica nella norma
- esame emocromocitometrico nella norma
- esame delle urine nella norma con PH 5, Peso Specifico 1010, proteinuria assente, sedimento normale

- esame del fondo dell'occhio, più volte effettuato non ha svelato segni di retinopatia; negativa pure la Fluorangiografia retinica (FAG)
- la capillaroscopia ha messo in evidenza segni di microangiopatia.

In questo caso clinico la presenza della microangiopatia è clinicamente documentata dalla presenza di chiazze discromiche alle mani, dalla compromissione renale con riduzione della clearance della creatinina (che è migliorata già dopo circa un anno di terapia con TOLRESTAT, mantenendosi a livelli di circa 70 ml/min).

Altro dato significativo per microangiopatia emerge dalla disfunzione erettile.

Non è stata riscontrata però alcuna sintomatologia né obiettività all'esame del fondo oculare, né obiettività strumentale alla FAG che deponesse per retinopatia diabetica, questo dato è stato interpretato come una particolare attitudine genetica del paziente, utile a preservarlo da retinopatia malgrado i lunghi anni trascorsi di disfunzione diastolica diabetica.

Il paziente inoltre sia all'esame clinico che agli esami strumentali è risultato affetto da neuropatia diabetica somatica motoria e sensitiva nonché da neuropatia autonoma.

Il paziente è stato inoltre iperteso da tanto tempo e lo stato ipertensivo ha potuto anche contribuire a compromettere la funzione renale, ma neanche in questo caso ha interessato i vasi retinici. La compromissione del cuore è documentata dal pregresso IMA e dalle frequenti crisi di angor cui il paziente è andato incontro anche dopo rivascolarizzazione coronarica, per cui è ipotizzabile inoltre la presenza di una concomitante compromissione del circolo coronarico con microangiopatia coronarica.

Oltre all'assenza di retinopatia l'altra peculiarità di questo caso clinico è l'ottima risposta terapeutica ottenuta dopo trattamento con TOLRESTAT a 100 mg/die, infatti dopo appena circa un anno di tale terapia la *clearance della creatinina* è passata a 72 ml/min, ottenendosi così un netto incremento del volume del filtrato glomerulare; anche il *peso specifico delle urine* ha mostrato un significativo incremento passando da 1010 a 1016 pur senza rimarchevoli variazioni dell'introito idrico, a detta del paziente.

Due aspetti clinici risaltano particolarmente: la reversibilità del danno funzionale renale e il contributo che la microangiopatia coronarica ha sicuramente avuto nel determinare cardiopatia ischemica.

CASO CLINICO N°4

B.S. Uomo 65 anni

- Anamnesi familiare: una sorella in a.b.s., un figlio in a.b.s.

- Anamnesi fisiologica: non beve alcolici, non fuma, professione operaio in pensione.

- Anamnesi patologica remota: DM di tipo 1 diagnosticato all'età di 7 anni trattato con insulina, ipertensione arteriosa dall'età di 20 anni in trattamento con SARTANICI e DIURETICI. Retinopatia diabetica riscontrata già dall'età di 21 anni, trattata con LASER-TERAPIA e IRC dall'età di 51 anni.

- Malattia attuale: il paziente è stato ricoverato nella nostra unità operativa perché da circa 15 giorni ha accusato epigastralgia recidivante, nausea e vomito alimentare e talora anche a digiuno, con squilibrio dei valori della glicemia.

- Dati di laboratorio:
 - azotemia
 - creatininemia 1,7 mg/dl;
 - uricemia 5,1 mg/dl;
 - esame di urine con peso specifico basso (1007) pur in presenza di significativa glicosuria;
 - clearance creatinina 26 ml/min;
 - microalbuminuria 632 mg/24h;

- proteinuria delle 24h: 884.00 < mg/24h (v.n.:1040.00-2350.00);
- HbA1c 6 - 7%;
- il profilo pressurometrico delle 24h, pur essendo il paziente in trattamento, si presentava gravemente alterato con rialzi per lo più notturni della pressione sistolica e diastolica;
- l'Ecografia e l'Ecocolor-doppler renale hanno messo in evidenza forma e volume regolare di entrambi i reni, regolare l'ecogenicità parenchimale, indici di resistenza arteriosi intraparenchimale sono stati regolari in entrambi i reni, ed è stato anche messo in evidenza un doppio distretto arterioso in entrambi i reni con velocità di picco sistolico all'ostio, tratto iniziale, medio, distale e segmentario anteriore e posteriore nei limiti della norma, vena renale pervia, al power-doppler buono il disegno vascolare parenchimale.
- il paziente è stato dimesso con diagnosi di D.M. di tipo 1 in labile compenso con colica addominale sine materia di probabile natura chetoacidotica, ipertensione arteriosa, IRC, retinopatia diabetica, sindrome depressiva.

Questo caso clinico riguarda un DM tipo 1, insorto molti anni prima e già complicato sin dall'esordio da retinopatia e nefropatia. Quest'ultima è molto ben evidente in base ai valori bassi del filtrato glomerulare, alla scarsa capacità di concentrazione dell'urina e alla presenza di micro e macroalbuminuria, l'Hb glicata è superiore alla norma, malgrado il controllo terapeutico con insulina.

La presenza di doppio distretto arterioso renale potrebbe suggerire l'ipotesi di una ipertensione nefrovascolare, dal momento che il paziente soffre anche di ipertensione sisto-diastolica, tuttavia l'eco-color doppler renale e la normalità degli indici di

resistenza arteriosa escludono questa patologia. Il paziente non presentava evidenti parestesie, né altri sintomi correlabili con la neuropatia del versante somatico, motorio e sensitivo, tuttavia la presenza dell'ipertensione stessa, di tachicardia e di colica addominale con vomito alimentare e non, potrebbero suggerire l'ipotesi di una iniziale neuropatia autonoma, complicanza anche questa ben comprensibile dopo 20 anni di malattia diabetica.

Per quanto concerne le nefropatie, poiché questa è già inquadrabile nello stadio di nefropatia conclamata, allo stato attuale è possibile solamente effettuare una prevenzione terziaria, finalizzata a non compromettere ulteriormente la funzione renale, impresa questa sicuramente difficile, visto la coesistenza di DM e di ipertensione arteriosa e la difficoltà di mettere in atto un controllo accurato dell'iperglicemia, per cui la prognosi *quoad valitudinem* è purtroppo non buona, prospettandosi seriamente il rischio di insufficienza renale cronica terminale (IRC).

È da suggerire altresì un regime dietetico normocalorico, ma ipoproteico, visto che l'IRC è un modello di malattia da intolleranza alle proteine.

CASO CLINICO N°5

G.A, di anni 68

- Anamnesi familiare: padre morto a 75 anni per IMA e già affetto da DM ed ipertensione arteriosa, madre morta a 78 anni per causa imprecisata, una sorella obesa e affetta da OSAS (Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno).

- Anamnesi fisiologica: buon mangiatore, beve 1/5 litro di vino al die ai pasti, ex fumatore (ha fumato 10-15 sigarette al giorno dall'età di 20 anni fino a 52 anni).

- Anamnesi patologica remota: ricorda i comuni esantemi dell'infanzia.

Ipertensione arteriosa dall'età di 35 anni, diagnosticata come secondaria ad ipertrofia surrenale bilaterale e trattata con Calcio-Antagonisti.

TIA con vertigini all'età di 50 anni; a 52 anni per angina instabile è stato sottoposto a PCTA (angioplastica percutanea coronarica) con impianto di due stent, residuando però stenosi critica distale su I.V.A. (interventricolare anteriore).

Sovraccarico ponderale dall'età di 36 anni, parzialmente regredito con regime dietetico ipocalorico. Proctite con stenosi rettale trattata chirurgicamente a 40 anni.

Sindrome dispeptica ipersecretiva saltuariamente, dopo ingestione di cibi di difficile digeribilità. Impotentia coeundi all'età di 45 anni, di cui non è stata riscontrata alcuna causa apparente (il paziente ha eseguito potenziali evocati del plesso pudendo, dosaggio del testosterone, Ecocolordoppler dei vasi arteriosi ipogastrici, senza riscontro patologico alcuno), lo specialista andrologo consultato ha diagnosticato poi tale impotenza come secondaria ad effetto avverso di farmaci anti-ipertensivi (AMLODIPINA, α -LITICI, ecc.).

Il paziente ha sempre avuto valori normali di glicemia, e normalità anche all'OGTT (Oral Glucose Tolerance Test). Però ha avuto albuminuria positiva (132 µg/24 h), presenza di HDL basso (40 µg/dl) e trigliceridi aumentati (180 mg/dl). Pertanto è stata fatta diagnosi di sindrome metabolica.

- Malattia attuale: Da circa tre mesi ha lamentato facile affaticabilità, senza mai Angor da sforzo; l'Ecocardiogramma ha evidenziato una netta riduzione della frazione d'eiezione rispetto ai precedenti controlli (F.E. 35%) mentre gli altri parametri erano invariati, dimostrando così una evidente insufficienza cardiaca.

Per tale motivo è stato sottoposto nuovamente a *coronarografia*, ed è stata riscontrata una re-stenosi dello stent precedentemente impiantato, per cui è stato sottoposto a dilatazione con palloncino ottenendo un risultato angiografico finale ottimale.

È stato poi dimesso con terapia a base di ACIDO ACETILSALICILICO, CLOPIDOGREL, ATORVASTATINA, nonché farmaci antipertensivi (AMLODIPINA e RAMIPRIL).

Dopo quest'ultimo intervento di PTCA il paziente ha mostrato un progressivo miglioramento generale con regressione dell'affaticabilità e della dispnea, sintomi questi che però caratteristicamente comparivano per breve durata al mattino dopo il risveglio e talora anche subito dopo il sonno pomeridiano.

La positività nell'anamnesi familiare per Pneumopatia Ostruttiva ci ha indotti a suggerire al paziente l'esecuzione di una Polisonnografia, che è risultata positiva per Apnee Notturme significative. Per tale motivo è stata suggerita l'assistenza ventilatoria notturna (CPAP) con conseguenziale pieno recupero del benessere fisico del paziente. Sarà utile nei mesi successivi ricontrollare l'ecocardiogramma e la F.E.

Questo paziente che presenta familiarità per Sindrome Metabolica e per OSAS, non è stato mai diabetico e tuttavia è sicuramente affetto da *sindrome metabolica*, della quale sono presenti almeno quattro parametri diagnostici: aumento della circonferenza alla vita, ipertrigliceridemia lieve (180 mg/dl), HDL basso (40 mg/dl) con colesterolo totale 220 mg/dl, ipertensione arteriosa ben conclamata e positività della microalbuminuria delle 24 ore (132 μ g nelle 24 ore).

In assenza di diabete conclamato e con OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) assolutamente normale, si può ipotizzare che la disfunzione endoteliale, di cui è sicuramente espressione la microalbuminuria (segno di microangiopatia renale), nonché la presenza di un sintomo sentinella come l'impotenza sessuale, abbiano avuto origine soprattutto come ripercussioni dell'ipertensione arteriosa a carico del microcircolo, e non per diabete mellito.

Benchè l'Ecocolor-doppler arterioso dei tronchi sovra-aortici e dei vasi ileo-femorali ed ipogastrici non abbia evidenziato alcuna patologia ateromastica, questa tuttavia è stata sicuramente diagnosticata a livello del circolo coronarico con la coronarografia e trattata con PTCA e stent.

Pur tuttavia il paziente ha manifestato segni inequivocabili di insufficienza cardiaca, evidentemente secondaria a cardiopatia ischemica clinicamente poco evidente per l'assenza di angor, ma tuttavia presente e documentata alla coronarografia, che ha richiesto una nuova angioplastica con dilatazione mediante palloncino.

La presenza di Apnea Notturna ha sicuramente accentuato la cardiopatia ischemica, ma di sicuro non va dimenticata la componente microangiopatica coronarica che in analogia a quella renale, documentata dalla presenza di microalbuminuria, è

probabilmente presente in questo soggetto, anche se non sono stati evidenziati all'Ecocardiogramma alterazioni del rapporto E/A e disfunzione diastolica.

La microangiopatia è inoltre anche una delle componenti responsabile dell'impotenza, probabilmente una delle maggiori, cui il paziente ha ovviato dietro consiglio medico con l'uso di SILDENAFIL; pertanto nel novero del riassunto clinico di questo caso va considerato anche il ruolo del Sildenafil, che con ogni probabilità, vista la sua azione vasodilatatrice e pleiotropica sul microcircolo, ha apportato un miglioramento tale da facilitare al paziente la sopportazione dell'ischemia cardiaca cronica, ma purtroppo ha penalizzato la funzione sistolica e provocato una evidente insufficienza cardiaca con caduta della F.E. (frazione di eiezione).

Il ripristino della circolazione nel macrocircolo, ottenuto mediante PTCA, non ha comportato comunque il recupero funzionale totale del cuore, e ciò anche a causa delle concomitanti Apnee Notturme e delle loro conseguenze ipossiche ed ipossiemiche.

A tale riguardo sarà opportuno monitorizzare il paziente e rivalutarlo nel tempo dopo la specifica correzione delle Apnee e in ragione della microangiopatia.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

La microangiopatia diabetica è una malattia che, pur avendo alla base le medesime modalità fisiopatologiche, presenta tuttavia una notevole variabilità riguardo a sede, rapporti con la durata della malattia, rapporti con l'età del paziente e con eventuali comorbilità e soprattutto rapporti con la modalità di gestione terapeutica del paziente ed in particolare con il controllo metabolico: abbiamo visto infatti che i picchi iperglicemici e le multiple azioni di glucotossicità compromettono significativamente gli endotelioцитi e le loro funzioni.

Abbiamo ben evidenziato come al danno dei capillari contribuisca il coinvolgimento di tutte le loro componenti: l'ispessimento e la compromissione della membrana basale da un lato, l'attivazione ed il degrado degli endotelioцитi, dall'altro, nonché lo stress ipertensivo (quando coesiste ipertensione arteriosa), sono tutti fattori che compromettono anatomicamente e funzionalmente i capillari, alterandone soprattutto la permeabilità e gli scambi gassosi e nutrizionali.

È per questo motivo, oltre che per la cronicità del processo, che i tessuti e gli organi subiscono danni capaci di determinare disfunzione ed invecchiamento precoce.

Proprio a causa di tutto ciò l'età biologica del soggetto diabetico non trattato o non ben trattato, riguardo a stile di vita e terapia farmacologica, non corrisponde all'età anagrafica, ma spesso vistosamente la soverchia.

Gli obiettivi fondamentali riguardo a questa tipologia di malattia sono la diagnosi precoce, e la adeguatezza della terapia, che spesso richiede un cambiamento dello stile di vita del paziente.

Il primo presupposto del medico infatti è quello di educare il paziente, rendendolo consapevole della malattia e facendogli prendere coscienza dei danni derivanti da incongruenze dietetiche e sedentarietà.

Particolare attenzione va infine attribuita all'età del paziente, dal momento che è nota anche la *microangiopatia senile*, e alle eventuali comorbilità che possono esasperare e precipitare i già citati danni d'organo, propri della microangiopatia diabetica.

La reinterpretazione dell'insufficienza cardiaca diastolica in rapporto con il danno microangiopatico coronarico e la rivalutazione della cardiopatia ischemica, alla luce del meccanismo della ischemia da ri-perfusione, nel quale il ruolo della disfunzione del microcircolo è preminente[55], confermano l'importanza enorme che il microcircolo possiede nel determinismo della lesione d'organo.

Nefropatia e retinopatia hanno quadri clinici ben noti da tempo, più recente è l'acquisizione del quadro clinico della dermatopatia diabetica in quanto tale, ma in ogni caso i percorsi diagnostici della microangiopatia diabetica sono ben standardizzati.

Alla luce delle attuali conoscenze fisiopatologiche appare verosimile la difficoltà di una terapia patogenetica della microangiopatia diabetica.

L'abbandono del TOLRESTAT, inibitore della glicosilazione enzimatica e le incertezze attuali sull'AMINOGUANIDINA, inibitore della glicosilazione non enzimatica, dimostrano tutta la difficoltà di poter controllare processi fisiologici quali sono quelli della glicosilazione e che nella malattia diabetica sono eccessivi e perciò patologici a causa dell'iperglicemia di fondo.

Più promettenti sembrano essere oggi i nuovi farmaci antidiabetici e i nuovi farmaci insulino-sensibilizzanti, come i TIAZOLIDINEDIONI.

L'obiettivo fondamentale è pertanto oggi la *prevenzione* della microangiopatia diabetica che è basato sull'adeguatezza del controllo metabolico.

Nulla toglie tuttavia che altri farmaci, tuttora in corso di studio, possano in futuro risolvere positivamente alcuni meccanismi patogenetici ed aprire la strada verso un nuovo approccio terapeutico della microangiopatia diabetica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Passaponti e coll. - *Anatomia Umana* 3° ediz. Vol. 1 Cap.3, Edi-Ermes - 2000
- 2) Baldissera Fausto - *Fisiologia e Biofisica Medica* 2° ediz., Vol. 1., Cap. 50-51. Poletto editore 2000
- 3) Zappulla C., Limone E., Interrigi M.C., Perrotta C., Leo V.A, Fisichella A. - *Il Cuore D'atleta: aggiornamento fisiopatologico e clinico* in “Bollettino Società Medico-Chirurgica di Catania” Vol. LXIX - Gennaio-Dicembre 2000
- 4) Vigili de Kreutzenberg S., Trevisan R., Avogaro A., Tiengo A.: “*Complicanze acute e croniche del Diabete Mellito*” in Trattato di Medicina Interna - Crepaldi G., Baritussio A., vol. 2 Anno 2005
- 5) Rosati P, Colombo R- *Istologia* - Edi-Ermes, 2001
- 6) Ardiri A.M., Perrotta L., Leo V., Paliouras I., Ali F.T., Boemi P.M., Santonocito M.M., Di Prima P., Fisichella A. - *Attualità sulla fibrosi interstiziale del fegato: contributo casistico-* In “Bollettino della società Medico-Chirurgica di Catania, Vol. LXXII- Gennaio-Dicembre 2003
- 7) Tomassoni D., Avola R, Di Tullio M.A, Sabbatini M, Vitaioli L, Amenta F: *Increased expression of glial fibrillary acidic protein in the brain of spontaneously hypertensive rats.* Clinical and Experimental hypertension-2003
- 8) Karen K. Hirschi, Patricia A. D'Amore- “*Pericytes in the microvasculature*” in Cardiovascular Research 32, pagg. 687-698, 1996
- 9) Gerrit R.G.: *Arterial endothelial structure and permeability as it relates to susceptibility to atherogenesis* in: Glagov S, Newmann WP III, Shaffer SA (Eds): Pathobiology of the human atherosclerotic plaque. Springer Verlag, New York 1990 pag. 13-45
- 10) Tanganelli P, Bianciardi G, Resi L, Simoes C, Weber G: “*La struttura dell'endotelio arterioso*” in Giornale dell'Aterosclerosi, Vol.20 pag 65-71, 1995

- 11) Sala R., Bussolati O. - "L'endotelio: Funzioni di trasporto e di permeabilità selettiva" in Giornale dell'aterosclerosi, Vol. 20 N°2, Maggio 1995
- 12) Jialal I, King G.L., Buchwald S., Kahan C.R., Crettaz M.: "Processing of insulin by bovine endothelial cells in culture : Internalization without degradation." Diabetes 33, 794-800, 1984. in Giornale dell'aterosclerosi Vol. 20 N°2, Maggio 1995
- 13) Gerritsen ME, Burke TM, Allen LA: *Glucose starvation is required for insulin stimulation of glucose uptake and metabolism in cultured microvascular cells.* Microvasc Res 35, 153-166, 1998 in Giornale dell'aterosclerosi Vol. 20 N°2, Maggio 1995
- 14) Viarç S, Palacin M, Pilch PF, Testar X, Zorzano A: "Expression of insulin regulatable glucose carrier in muscle and fat endothelial cells. Nature 342, 798-800, 1989, in Giornale dell'aterosclerosi Vol. 20 N°2, Maggio 1995
- 15) Michell JA, Hercker M, Annagard E, Vane JR: *Cultured endothelial cells maintain their L-arginine level despite the continuous release of EDRF.* Eur J Pharmacol 182, 573-576, 1990, in Giornale dell'aterosclerosi Vol. 20 N°2, Maggio 1995
- 16) Mudd SH, Levy HL, Skovby F: *Disorders of trans-sulfuration.* In: Scriver Cr, Beaudet Al, Sly Ws, Valle D (Eds): The metabolic basis of inherited disease. Mc Graw-Hill, New York, 1989, pagg. 693-734.
- 17) Holmang A, Bjorntorp P, Rippe B: *Tissue uptake of insulin in red and white skeletal muscle in vivo.* Am J Physiol 263, H1170-1176, 1992
- 18) Simionescu N, Simionescu M: *Interactions of endogenous lipoprotein with capillary endothelium in spontaneously hyperlipoproteinemic rats.* Microvasc Res 30, 314-332, 1985
- 19) Rindi, Manni- *Fisiologia Umana*, UTET Ediz. IX, 2005
- 20) Kumar, Contran, Robbin - *Anatomia Patologica*, 2° Ediz. Cap. 10, Edizioni Scientifiche Internazionali- Roma 1999
- 21) Shepherd JT, Katusic Z: *Endothelium-derived vasoactive factors: I. Endothelium-dependent relaxation.* Hypertension 18 (suppl III), 76-85, 1991
- 22) Marletta MA: *Nitric oxide: biosynthesis and biological significance*, Trend Biochem Sci 14, 488-492, 1989

- 23) Ignarro LJ: *Nitric oxide: a novel signal transduction mechanism for transcellular communication*. Hypertension 16, 477-492, 1989
- 24) Nathan C: *Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells*. FASEB J 6, 3051-3064, 1992
- 25) Moncada S, Higgs A: *The L-arginine-nitric oxide pathway*. New Engl J MED 329, 2002-2012, 1993
- 26) Vanloutte PM, Shimokawa H: *Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm*. Circulation 80, 1-9, 1989
- 27) Bucala R, Tracey KJ, Cerami A: *Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in ex-perimental diabetes*. J Clin Invest 87, 432-438, 1991
- 28) Plane F, Kerr P, Bruckdorfer KR, Jacobs M: *Inhibition of endothelium-dependent relaxation by oxidized low-density lipoproteins*. Biochem Soc Trans 18, 1177-1178, 1990
- 29) Dejana E: *“Endothelial adherent junctions: implication in the control of vascular permeability and angiogenesis”*. J Clin Invest 98: 1949-1953, 1996
- 30) Pederson O, Balk JF, Andersen PH, Lund S., Moller DE, Flier JS, Kahn BB: *Evidence against altered expression of GLUT-1 and GLUT-4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM*. Diabetes 39, 865-870, 1990
- 31) Kaiser N, Vlodavsky I, Tut-Sinai A, Cerasi E: *Binding, internalization, and degradation of insulin in vascular endothelial cells*. Diabetes 31, 1077-1083, 1983
- 32) Villarò S, Palacin M, Pilch PF, Testar X, Zorzano A: *Expression of an insulin regulatable glucose carrier in muscle and fat endothelial cells*. NATURE 342, 798-800, 1999
- 33) **Rizzoni D, Porteri E, Boari GE et al. *Prognostic significance of small-artery structure in hypertension*. Circulation 2003;108:2230–2235**
- 34) Sala R, Bussolati O, Astorri A, Dall’Asta V, Gazzola G.C. - *Characterization of amino acid transport in human endothelial cells* - **Am J Physiol. 1993 Oct;265(4 Pt 1):C1006-14**

- 35) Ceriello - *Eziopatogenesi delle complicanze croniche del Diabete Mellito* – Guida pratica alla diagnosi e al trattamento – Curtis Editore pagg. 229-234, 1997
- 36) Fukada G, Khan ZA, Barbin YT, Farhangkhoe H, Tilton RG, Chakrabarti S: *Endothelin-mediated remodelling in aortas of diabetic rats* – Diabetes Metab Res Rev; 21(4): 367-375; 2005 Jul-Aug
- 37) Amento EP, Ehsani N, Palmer H et al – *Cytokine positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells* – Arteriosclerosis, 11: 1223-1230, 1991
- 38) Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, et al – *Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells* – Circ Res; 83: 952-959, 1998
- 39) Hernandez - Presa M, BustBustos C, Ortego M et al – *Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor- kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis* – Circulation 95: 1532-1541
- 40) Gallo R. et al. - *Inhibition of intimal thickening after balloon angioplasty in porcine coronary arteries by targeting regulation of the cell cycle*. Circulation 99, 2164-2170, 1999
- 41) Rippe B., Grega G: *Effects of isoprenaline and cooling of histamine induced changes of capillary permeability in the rat hindquarter vascular bed*. Acta Physiol Scand 103, 252-262, 1978
- 42) Wolf MB, Scott DR II, Watson PD: *Microvascular permeability transient due to histamine in cat limb*. Am J Physiol 261, H220-H228, 1991
- 43) A. Del Maschio, S. Tranchina, E. Dejana: *Adesione e migrazione transendoteliale dei leucociti*, in Giornale della aterosclerosi, Vol. 20 pag 145-159, 1995
- 44) Bussolino F., Breviario F, Testa C., Aglietta M, Mantovani A, Dejana E: *Interleukin 1 stimulates platelet-activating factor production in cultured human endothelial cells*. J Clin Invest 77, 2027-2033, 1986

- 45) Casper G. Schalkwijk and Coen D. A. Stehouwer, Department of Internal Medicine, Academic Hospital Maastricht, Maastricht, The Netherlands, and Cardiovascular Research Institute Maastricht, University of Maastricht: “*Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction*”, *Clinical Science* (2005) 109, 143–159 (Printed in Great Britain)
- 46) Faglia E: *Prevenzione e screening della cardiopatia ischemica nel diabete* in *Il Diabete Mellito*, Guida pratica alla diagnosi e al trattamento, Curtis editrice pag 297-303,1997
- 47) Mastej K Adamiec R,: “*Role of polymorphonuclear leucocytes in development vascular complications in diabetes*”, *POL Mercurius Lek*, 20(115): 36-40, Jan 2006
- 48) Davi G., Cosentino F., Basili S., Notarbartolo A.: *Endotelina: effetti cardiovascolari e renali*, in *Giornale dell’Aterosclerosi*, Vol.20, pag 115-129, 1995
- 49) Giannini S, Pala L, Rotella CM: “*Il ruolo della disfunzione endoteliale nella patogenesi della microangiopatia diabetica*” in *Grandangolo in Diabetologia* Vol. 1: Geni e retinopatia- Luglio 2002.
- 50) Holger Gerhardt and Crister Betsholtz: *Endothelial-pericyte interaction in angiogenesis*. *Cell and Tissue Research*, Vol. 314 N°1, pages 15-23, Springer Berlin/Heidelberg, October 2003
- 51) Pirro M, Schillaci G, Bavarese s, Gemelli F, Mannarino M, Sipi D., Mannarino E. – *Metabolic syndrome impairs arterial distensibility in essential hypertension-* *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases*, 315, 2003
- 52) Bruckdorfer KR, Jacobs M, Rice-Evens C: *Endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide), lipoprotein oxidation and atherosclerosis*. *Biochem Soc Trans* 18, 1061-1063, 1990
- 53) Wajchenberg B.L. – *Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome* – *Endocrine Reviews* 21(6) 697-738- Endocrine Society.2000
- 54) Gouverneur M, Van Den Berg B et al.- *Vasculoprptective properties of the endhotelial glycocalyx: effects of fluid shear stress*. *Journal of Internal Medicine* 2006; 259: 393-400

- 55) Cristaldi- Mariani G, De Servi S.: *Recenti acquisizioni sul danno da riperfusione e sulla prevenzione* – Atti XXVIII Convegno Internazionale di Cardiologia. Scientific press S.R.L. 70-77, 1994
- 56) Donnelly R. - *Diabete e microcircolo*. Microcirculation in cardiovascular disease n.6 -2004
- 57) Taddei F., Palladini G., Maggi E., Bellamo G.: *L'endotelio come sorgente e come bersaglio di reazioni ossidative* - in Giornale dell'Aterosclerosi, Vol. 20 N°2, Maggio 1995
- 58) Sin D.D., Man S.F. – *Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increate risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease*. Circulation 2003; 107:1514-1519
- 59) Colucci W.S., Braunwald E. - *Atlante dell'insufficienza cardiaca*. Piccin Editore
- 60) Limone E, Interrigi MG, Leo VA, Zappulla C, Perrotta C, Fisichella A- *Aggiornamento fisiopatologico e clinico della nefropatia diabetica*, in Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Catania, Vol. LXIX, Gennaio-Dicembre 2000
- 61) Interrigi MC, Antoci S, Di Prima P, Perrotta C, Limone E, Leo V.A, Mondati E., Fisichella A.: *Test Cardiovascolari per la diagnosi e il monitoraggio della neuropatia autonoma*. Contributo casistico- Estratto da bollettino della Società Medico Chirurgica di Catania, VOL LXIX- Gennaio-Dicembre 2000
- 62) Leo V. A, Limone, E. Interrigi MC, Zappulla C, Perrotta C, Antoci S, Fisichella A: *Prospettive Diagnostiche e Terapeutiche attuali dell'ipertensione portale*. Estratto da “Bollettino della Società Medico Chirurgica di Catania”, Vol. LXIX- Gennaio-Dicembre 2000
- 63) Shimizu Y, Newmann W, Tanaka Y, Shaw S: *Lymphocyte interactions with endothelial cells*. Immunol Today 13, 106-112, 1992
- 64) “*Polimorphonuclear leucocytes and diabetes mellitus*”, Minerva Med, ,99 (2): 197-202, Aprile 2008
- 65) AA. VV. - *Giornale dell'Aterosclerosi: Struttura e Funzione dell'endotelio*- Vol.20, N°2, Maggio 1995, Editrice UTET PERIODICI – MILANO

- 66) P Tanganelli, G Bianciardi, L Resi, C Simoes, G Weber: *Aspetti anatomo-strutturali e adattamenti morfopatologici dell'endotelio*- Giornale dell'Aterosclerosi- Vol. 20 N°2, pagg. 187-201, Maggio 1995, Editrice UTET Periodici - Milano
- 67) Arcangeli P, Rotella CM - *Le Complicanze del diabete mellito* - www.carloalbaldi.com
- 68) G. Restori: "*Il Diabete mellito, Fisiopatologia, Clinica e Terapia.*" PICCIN 1991
- 69) Schalkwijk CG, Liew-A-FA, Van Hinsbergh VW, Stehouwer CD: "*Pathophysiological role of Amadori-glycated proteins in diabetic microangiopathy*", in *Semin Vasc Med.* 2002 May; 2 (2): 191-7
- 70) Meerwaldt Robert, Links Thera, Zeebregts Clark, Tio Rene, Hillebrand Jan-Luuk and Smit Andries: "*The clinical relevance of assessing advanced glycation end products accumulation in diabetes*",- *Cardiovascular Diabetology*, 7 October 2008
- 71) Yamagishi Si S, Inagaki Y, Okamoto T et al: *Advanced Glycation end product- induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor and monocyte chemoattractant protein-1 in human cultured mesangial cells.* *J Biol Chem* 277:20309-20315, 2002
- 72) [Harashima A](#), [Yamamoto Y](#), [Yamamoto H](#). *AGE-RAGE system in diabetic microangiopathy*, [Nippon Rinsho](#). 2005 Jun; 63 Suppl 6:62-6
- 73) Basta Giuseppina, Del Turco Serena, De Caterina Raffaele: *Prodotti di glicosilazione avanzata: Possibili implicazioni per l'aterosclerosi nel diabete* in *Recenti Progressi in Medicina*, 95, 2, 2004
- 74) Reiniger N, Lau K, McCalla D, Eby B, Cheng B, Lu Y, Qu W, Quadri N, Ananthakrishnan R, Furmansky M, Rosario R, Song F, Rai V, Weinberg A, Friedman R, Ramasamy R, D'Agati V, Schmidt AM: *Deletion of the receptor for advanced glycation end products reduces glomerulosclerosis and preserves renal function in the diabetic OVE26 mouse.* *Diabetes.* 2010 Aug;59(8):2043-54. Epub 2010 Jul 13
- 75) Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M: *Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy.* *Proc Natl Acad Sci U S A* 88: 11555-11558, 1991

- 76) Olefsky JM: “*Diabete Mellito*” in Cecil – trattato di Medicina Interna, Vol. II pagg. 1669-1696. Piccin Editore,1991
- 77) Rangasamy Sampathkumar, Muthuswamy Balasubramanyam, Mohan Rema and Viswanathan Mohan: “*Association of hyperglutathionemia with reduced Na⁺/K⁺ ATPase activity in type 2 diabetes and microangiopathy*”. Molecular and Cellular Biochemistry VOLUME 282, Numbers 1-2 pages 169-176, January 2006
- 78) Nishizuka Y.: *Intracellular signaling by idrolisis of phosfolipids and activation of protein kinase C*. Science 258: 607-614, 1992
- 79) Daisuke K and King Gl. *Protein kinase C and development of diabetic complications*. Diabetes 47: 859-866, 1998
- 80) WayK J, Katai N and King G. L.: “*Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications*”. Diabetic Med. 18, 945-959- 2001
- 81) King GGGGL., Koya D- *Diabetic vascular dysfunction:a model of excessive activation of protein kinase C* – in Kidney Int 52(Suppl 60):S77-87-1997
- 82) Clarke M, Dodson PM: *PKC inhibition and diabetic microvascular complications*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2007 Dec; 21(4):573-86
- 83) Kashihara N, Haruna Y, Kondeti VK, Kanwar YS: “*Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy*”, in Curr Med Chem. 2010 Oct 13
- 84) Cicco G. Cicco S.: *The influence of oxigen supply, hemorheology and microcirculation in the heart and vascular systems*. Adv Exp Med Biol. 2010; 662:33-9
- 85) Navalesi R, Pilo A, Vigneri R: *Growth hormone kinetics in diabetic patients*. Diabetes 24: 317,1975
- 86) Wilman B: *Plasminogen activator inhibitor-1 in plasma: its role in thrombotic disease*. Tromb Haemost 74: 71-76, 1995
- 87) Baroni MG, D’Andrea MP, Montalli A et al.: *A common mutation in the insuline receptor substrate-1 gene is a genetic marker for the insulin resistance syndrome in patients with coronary artery disease*. Arterioscl Thromb Vasc Biol 19: 2975-2980, 1999

- 88)** Yamagishi S., Matsui T, Nakamura K, Takeuchi M, Inoue H: *Telmisartan inhibits advanced glycation end products (AGEs)- elicited endothelial cell injury by suppressing AGE receptor (RAGE) expression via peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation*. Protein Pept Lett. 2008; 15(8): 850-3
- 89)** Kowluru RA, Atasi L, HO YS: *Role of mitochondrial superoxide dismutase in the development of diabetic retinopathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006 Apr; 47(4):1594-9
- 90)** Nieuwdorp M, van Haeften TW et al.: *Loss of endothelial Glicocalyx during acute iperglicemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo*. Diabetes 2006;55:480-6
- 91)** Abaterusso C, Gambaro G: *The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy*. TREAT Endocrinol 2006;5(4):211-22
- 92)** “Risposta al danno endoteliale e stress ossidativo” - Medico e Paziente, anno XXXIII N° 7, EDIFARM, Settembre 2007
- 93)** Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C: *Endothelial/pericyte interactions* - Circ Res, 2005 Sept 16; 97(6):512-23
- 94)** Alvin C. Powers: *Diabete Mellito* in Harrison 16 Ediz., pagg. 2427-2456, 2007
- 95)** [Cukiernik M](#), [Hileeto D](#), [Evans T](#), [Mukherjee S](#), [Downey D](#), [Chakrabarti S](#): “*Vascular endothelial growth factor in diabetes induced early retinal abnormalities*” in [Diabetes Res Clin Pract](#). 2004 Sep;65(3):197-208
- 96)** Brancato Rosario - *Retinopatia diabetica* in Oftalmologia Essenziale. 3° Ediz., pag. 100-105, 2007
- 97)** Schena F. P., Grandaliano G.: *Nefropatia diabetica* in F. P Schena – F. P Selvaggi Malattie dei Reni e delle Vie Urinarie, 3°Ediz., McGRAW-HILL 2003
- 98)** Forbes Jm, Cooper Me: *Glycation in diabetic nephropathy*. Amino Acids. 2010 Oct 21
- 99)** Mogensen C. E. - *La Microalbuminuria nella malattia renale e cardiovascolare*. Microcirculation in Cardiovascular Disease n.6 – 2004
- 100)** Antonio Pugliese: *Manifestazioni cutanee in corso di diabete*, M.D. numero 18, 17 maggio 2006

- 101)** Alberto Giannetti: *Sindrome della Gamba macchiata* in Trattato di Dermatologia, Vol. V/ Cap. 108 ,Piccin 2002
- 102)** Halfoun Vera L.R.C, Fernandes Therezinha J, Pires Maria L.E. et al.: *Morfologic and functional studies of the skin microcirculation in diabetes mellitus*. Arq Bras Endocrinol Metab, June 2003, Vol.47 n°3, p.271-279
- 103)** Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. *Endotheliopathies: clinical manifestation of endothelial dysfunction*. In: Loscalzo J. Shafer AI, eds. Thrombosis and Hemorrhage. Baltimore, Md: Williams andWilkins;1998:901-924
- 104)** Quyyumi AA. *Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease*. Am J Med. 1998;105:32S-39S
- 105)** Levine GN, Keaney JF Jr, Vita LA. *Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms*. N Engl J Med. 1995;332:512-521.
- 106)** Vita JA Keaney JF Jr. *Exercise: Toning up the endothelium?* N Engl J Med, 2000;342:503-505
- 107)** Zieher AM, Schächinger V, Hohnloser SH, et al. *Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans: elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis*. Circulation. 1994;89:2525-32
- 108)** De Kreutzenberg SV, Coracina A, Volpi A, Fadini GP, Frigo AC, Guarneri G, Tiengo A, Avogaro A: *Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes*. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011 Apr; 21(4): 286-293. Epub 2010 Feb 16
- 109)** J.C. Bramwell and A.V. Hill – *The velocity of the pulse wavw in man*. 1922
- 110)** Apstein C.S. - *Disfunzione diastolica: fisiopatologia, caratteristiche cliniche e terapia* in Colucci WS- Braunwald E. Atlante dell'insufficienza cardiaca 259-286- Piccin Editore 2003.
- 111)** Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. *Nitric oxide physiology, pathophysiology and pharmacology*. Pharmacol Rev. 1991;43:109-42
- 112)** Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D, et al. *Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation*. J Am Coll Cordiol 1997;29:308-317

- 113)** Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. *Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation.* J Am Coll Cardiol. 1995;26:1235-1241
- 114)** Cooke JP, Tsao PS. *Is NO an anti-atherogenic molecule?* Arterioscler Thromb Vasc Biol 1994;14:653-5
- 115)** Cai H, Harrison DG. *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress.* CircRes.2000;87:840-844
- 116)** Laursen JB, Somers M, Kurz S, et al. *Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin.* Circulation 2001;103:1282-1288
- 117)** Levine GN, Frei B, Koulouris SN, et al. *Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease.* Circulation. 1996;93:1107-1113
- 118)** Prasad A, Andrews NP, Padder FA, et al. *Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability.* J Am Coll Cardiol. 1999;34:507-514
- 119)** Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. *The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion.* N Engl J Med. 1995;332:488-493
- 120)** Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, et al. *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I.* Circulation. 2003;108:1527–1532.
- 121)** Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, et al. *Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II.* Circulation. 2003;108:1655–1661
- 122)** Lam HC, Lee JK, Lu CC, Chu CH, Cuang MJ, Wang MC: *Role of endotheline in diabetic retinopathy.* Curr Vasc Pharmacol. 2003 Oct; 1(3):243-50
- 123)** Nikolaos Östlund Papadogeorgos, Mattias Bengtsson, Majid Kalani: *Selective endothelin A-receptor blockade attenuates coronary microvascular dysfunction after coronary stenting in patients with type 2 diabetes* in Vascular Health and Risk Management 2009;5 893–899

- 124)** Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, et al. *Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus*. *Diabetologia*. 1990;33:306–310.
- 125)** Mather KJ, Mirzamohammadi B, Lteif A, et al. *Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes*. *Diabetes*. 2002;51:3517–3523.
- 126)** Settergren M, Pernow J, Brismar K, et al. *Endothelin-A receptor blockade improves nutritive skin capillary circulation in patients with type 2 diabetes and albuminuria*. *J Vasc Res*. 2008;45:295–302
- 127)** Lam HC, Lee JK, Chu CH, Cuang MJ, Wang MC: “*Role of endothelin in diabetic retinopathy*”. *Curr Vasc Pharmacol*. 1 (3): 243-50, Oct 2003
- 128)** Kyriakides ZS, Kremastinos DT, Bofilis E, et al. *Endogenous endothelin maintains coronary artery tone by endothelin type A receptor stimulation in patients undergoing coronary arteriography*. *Heart*. 2000;84:176–182.
- 129)** Halcox JP, Nour KR, Zalos G, et al. *Coronary vasodilation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ET(A) receptor blockade*. *Circ Res*. 2001;89:969–976.
- 130)** Brooks BA, Franjic B, Ban CR, Swaraj K, Yue DK, Celermajer DS, Twigg SM. *Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes*. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Sep; 10(9): 739-46. Epub 2007 Oct 15
- 131)** De Kreutzenberg SV, Coracina A, Volpi A, Fadini GP, Frigo AC, Guarneri G, Tiengo A, Avogaro A: *Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Apr; 21(4): 286-293. Epub 2010 Feb 16
- 132)** Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, Yang W, Shin WS, Yamada N, ohtomo K, Nagai R.: *Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease*. *J Nucl Med*. “000 Jun; 41(6):978-85
- 133)** *Diastolic Dysfunction in Diabetic Patients Assessed With Doppler Echocardiography: Relationship With Coronary Atherosclerotic Burden and Microcirculatory Impairment -*

Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Tratto da Rev Esp Cardiol. 2009;62(12):1395-403

- 134)** G. Nosso, M. Galderisi, G. Donnarumma, A.A. Turco, G. Riccardi, B. Capaldo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università “Federico II, Napoli”- *Funzione del microcircolo coronarico nel diabete mellito tipo I*, Tratto da G It Diabetol Metab 2006;26:148-153
- 135)** Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR.: *Impairment of coronary vascular reserve and Ach-induced coronaryvasodilatation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function*. Diabetes 1993;42:1017-25.
- 136)** Nahser PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. *Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilatation in patients with diabetes mellitus*. Circulation 1995;91: 635-40.
- 137)** Lluch I, Hernandez A, Real JT, Morrilas C, Tenes S, Sanchez C, Ascaso JF: *Cardiovascular autonomic peripheral neuropathy* - Diabetes Res Clin. Pract 1998 Oct; 42(1):35-40
- 138)** A.D.A. – *La nefropatia diabetica*; Diabetes Care, vol. 25, suppl. 1, Gennaio 2002
- 139)** Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF: *Erectile dysfunction, microangiopathy and UKPDS risk in tipe 2 diabetes*. Diabetes Metab. 2009 Dec; 35(69):484-9
- 140)** Eaton RP, Bicknell JM, Zager PG, Dorin RI, Shah VO, Sibbit WL - *A commentary on 10 years of aldose reductase inhibition for limited joint mobility in diabetes* in J. Diabetes Complications- 1998, Jan-Feb; 12(1):34-38
- 141)** Santeusanio F- *Neuropatia diabetica: prevenzione, diagnosi trattamento* - in Il Diabete Mellito-Guida pratica alla diagnosi e al trattamento- pag 255-265- Pagano Editore-1997
- 142)** Kern TS, Engerman RL. *Pharmacological inhibition of diabeticretinopathy: aminoguanidine and aspirin*. Diabetes 50:1636–1642, 2001.
- 143)** Abdel-Rahman E, Bolton WK: *Pimagedine: a novel therapy for diabetic nephropathy* - Expert Opin Investig Drugs. 11(4):565-74, Apr 2002

- 144)** Klalifah RG, Chen Y, Wassenberg JJ: *Post-Amadori AGE inhibition as a therapeutic target for diabetic complications: a rational approach to second-generation Amadorin design*. Ann N Y Acad Sci. 1043:793-806, Jun 2005
- 145)** Raj DS, Choudhury D, Welbourne TC, Levi M: *Advanced glycation end products: a Nephrologist's perspective*. Am J Kidney Dis, 2000 Mar; 35 (3):365-80
- 146)** Verrotti A, Trotta D, Salladini C, Laura m, Chiarelli F: *Preventing microvascular diabetic complications in children and adolescents: looking beyond glycaemic control*. Expert Opin Pharmacother. 2003 Apr; 4(4):525-32
- 147)** Cruzeiro do Sul University, Brazil: *Moderate exercise improve leucocytes function and decreases inflammation in diabetes* - Clinical and Experimental Immunology. 2010 British Society of Immunology
- 148)** Salvatore Amoroso - *Farmaci Ipoglicemizzanti di nuova generazione* in Trattato di farmacologia. Annunziato L., Di Renzo G., Idelson-Gnocchi pagg. 839-842
- 149)** Pratley RE, Jauffret-Kamel S, Galbreath E, Holmes D: *Twelve week monotherapy with the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor vildagliptin improves glycemic control in subjects with type 2 diabetes*. Horm Metab Res 2006;38:423-8
- 150)** Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA: *Type 2 diabetes-therapy with dipeptidyl peptidase Iv inhibitors*. Biochim biophys Acta 2005; 548Suppl. 1):10-1
- 151)** Xia P, Inoguchi T, Kern T et al. *Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia*. Diabetes 43: 1122–1129, 1994
- 152)** Smith JM, Steel DH: *Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy*. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11;(5):CD008214
- 153)** Biswas NR, Das GK, Dubey AK: *Monoclonal antibodies in ophthalmology*. Nepal Med Coll J. 2010 Dec;12(4):264-71
- 154)** www.pharmastar.it, *Ulteriori conferme per Ranibizumab nell'edema maculare diabetico*, 29 Giugno 2011

- 155)** www.MEDICIOGGI.springer.com, *Nuove Indicazioni per l'anticorpo monoclonale RANIBIZUMAB*, 9 Febbraio 2011
- 156)** Dharmendra Kumar Maurya, Sreedevi Balakrishnam, Veena Prakash Salvi, Cherupally Krishnan Krishnan Nair. *Protection of cellular DNA from radiation-induced damages and enhancement in DNA repair by troxerutin*. *Molecular and Cellular Biochemistry* 280:57-68,2005
- 157)** Incandela L, Cesarone MR, Belcaro G, et al: *Treatment of diabetic microangiopathy and edema with HR(Paroven, Venoruton; 0(beta-hydroxyethyl)-ruto-sides): A prospective, placebo-controlled, randomized study*. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*7 (suppl I): S11-S13, 2002.